

.....

(54) COMPOSITION FOR STIMULATING SECRETION OF LACHRYMAL FLUID

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a lachrymal fluid secretion-stimulating composition which can safely and effectively be used, not in a conventional lachrymal fluid ingredient-supplementing therapy but in a lachrymal fluid secretion-stimulating therapy.

SOLUTION: This lachrymal fluid secretion-stimulating composition characterized by containing an ingredient for activating PAR-2, and a contact lens holding and/or containing the composition.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]A lacrimation promotion constituent containing an ingredient which activates PAR-2.

[Claim 2]The lacrimation promotion constituent according to claim 1 whose ingredient is peptide.

[Claim 3]Peptide Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH₂ (array number 1), Arrangement chosen from a group which comprises Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH (array number 2) and trans-cinnamoyl Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-ornithine NH₂ (array number 3). The lacrimation promotion constituent according to claim 2 being included peptide.

[Claim 4]The lacrimation promotion constituent according to claim 1 whose ingredient is protein.

[Claim 5]The lacrimation promotion constituent according to claim 4 whose protein is trypsin and/or TORIPUTAZE.

[Claim 6]A lacrimation promotion constituent of claim 1-5 using together and/or blending a substance which checks inactivation-izing or decomposition of an ingredient given in any 1 paragraph.

[Claim 7]The lacrimation promotion constituent according to claim 6, wherein a substance is peptidase inhibitor.

[Claim 8]The lacrimation promotion constituent according to claim 7, wherein peptidase inhibitor is AMASUTACHIN.

[Claim 9]A lacrimation promotion constituent of claim 1-8 forming DDS pharmaceutical preparation given in any 1 paragraph.

[Claim 10]A lacrimation promotion constituent of claim 1-9 percutaneous-absorption-preparation-izing given in any 1 paragraph.

[Claim 11]A lacrimation promotion constituent of claim 1-9 being a constituent for ophthalmology given in any 1 paragraph.

[Claim 12]The lacrimation promotion constituent according to claim 11, wherein a constituent for ophthalmology is a gestalt of collyrium, ophthalmic solutions, ophthalmic ointments, or gel for eyes.

[Claim 13]The lacrimation promotion constituent according to claim 11, wherein a constituent for ophthalmology is a gestalt of ophthalmic solutions for contact lenses, conservation liquid for contact lenses, or a penetrant remover for contact lenses.

[Claim 14]A contact lens holding and/or containing a lacrimation promotion constituent of claim 1-8 given in any 1 paragraph.

[Claim 15]The contact lens according to claim 14 characterized by holding and/or containing so that a lacrimation promotion constituent of claim 1-8 given in any 1 paragraph may be emitted continuously.

[Claim 16]An eye disease treating agent or preventive containing a lacrimation promotion constituent of claim 1-8 given in any 1 paragraph.

[Claim 17]The eye disease treating agent according to claim 16 or preventive, wherein an eye disease is dry eye, epithelium-anterius-corneae exfoliation, keratitis, a corneal ulcer, or the conjunctivitis.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]This invention relates to the lacrimation promotion constituent for treating and/or preventing the eye disease accompanying lacrimation reduction, i.e., the xerophthalmia, (dry eye), epithelium-anterius-corneae exfoliation, keratitis, a corneal ulcer, the conjunctivitis, etc. It is related with the DDS (drug delivery system) pharmaceutical preparation and percutaneous absorption preparation containing this lacrimation promotion constituent, the agents for partial eyes (ophthalmic solutions, an ophthalmic ointment, etc.), and the constituent for contact lenses.

[0002]

[Description of the Prior Art]In recent years, the dry eye patient is increasing with the spread of contact lenses, and the increase in VDT work. Dry eye is a disease which

presents condition, such as eye desiccation, cornea congestion, foreign body sensation, and itching paraesthesia, and causes a cornea obstacle mainly due to the secretion quantity fall of tear fluid. It is said that it will also cause the paropsis and asthenopia if dry eye becomes serious.

[0003]As a cause of a secretion quantity fall of tear fluid, the Riley day (Riley-day) syndrome, Shy DARAGA (Shy-Drager) syndrome, the Sjogren (Sjoegren) syndrome, Sarcoidosis, amyloidosis, the sequela of a radiation irradiation therapy, rabbit ophthalmopathy, A vitamin A deficiency disease, the Stevens Johnson (Stevens-Johnson) syndrome, eye pemphigoid, the blepharitis marginalis, the tarsadenitis, the sequela of the operation in an eye, a contact lens obstacle, the diabetic cornea epitheliosis, VDT work, or operation covering a long time is considered.

[0004]Tear fluid exists in the boundary part which an eyeball and the atmosphere touch, and is a thin solution layer with a wrap thickness of about 7 micrometers about the outermost layer of an eyeball. Tear fluid has a three-tiered structure of an oil reservoir, a water layer, and a mucin layer from the outside.

Each class is bearing the role important for the prevention from dry of an eyeball. By existing between an oil reservoir and a mucin layer, the water layer which occupies the great portion of thickness of tear fluid prevents reduction in a water layer, and is maintaining the wettability of an eyeball. The oil reservoir was produced from the gland which exists in the surroundings of the eyelid mainly called meibomian gland, and has prevented moisture evaporation by covering the whole water layer. Therefore, when production of an oil reservoir falls by the tarsadenitis, a water layer will evaporate easily and the condition of dry eye will be presented. By covering the surface of the epithelium antierius corneae which is hydrophobicity, a mucin layer is changed into hydrophilic nature and has the function to hold a water layer on the surface of the epithelium antierius corneae.

[0005]Tear fluid has not only dry eye prevention but various functions. As a function of others which tear fluid has, for example Protection of a cornea and a conjunctiva, bacteriostatic action, The phylaxis from bacteria, a fungus, a virus, etc., supply of oxygen to a cornea, or various nutritions and removal of carbon dioxide or metabolite, There are conveyance to the fault part of constituents of blood, such as acidity-or-alkalinity ingredients, such as an epidermal growth factor which participates in dilution of an obstacle nature stimulus when an obstacle is added to a cornea or a conjunctiva, and removal and wound healing, and fibronectin, maintenance of a cornea or a conjunctival epithelial cell, regulation of wound healing, etc.

[0006]Various artificial tear fluid type ophthalmic solutions are marketed for the

purpose of treating lacrimation reduction now. However, although these many are used for the purpose of the tear fluid supplement with the pharmaceutical preparation having contained mineral and a metal chelator and are temporarily useful to dissolution of a feeling of desiccation of the eye accompanying reduction in tear fluid, in order not to exert change on the secretion quantity of tear fluid itself, there is no durability in an effect. It is difficult to make displeasure, such as foreign body sensation at the time of contact lens wearing by dry eye and urtication of an itch and an eye, remove continuously. If a person with few production amounts of the oil reservoir in meibomian gland makes the number of times of instillation increase, a feeling of desiccation of an eye will become still stronger by flushing an oil reservoir and a mucin layer. This is made into the problem that not the lacrimation promotion therapy to which the secretion quantity of tear fluid itself is made to increase but the substitution therapy of a tear fluid ingredient is performed, ** 1.

[0007]Although there was the method of using the lacrimation stimulant by muscarine nature drugs, such as pilocarpine, as a publicly known lacrimation promotion therapy, it was not satisfying pharmaceutical preparation by the problem of side effects, etc. Therefore, the ophthalmologist and the dry eye patient could not but take the tear fluid substitution therapy, getting to know that it is temporary as an effect.

[0008]As described above, from the ophthalmologist and the dry eye patient, development of the lacrimation promotion constituent which it can be safe and can be used effectively was desired in the conventional not a substitution therapy but lacrimation promotion therapy of a tear fluid ingredient.

[0009]On the other hand, PAR (Protease-activated receptor) belongs to 7 times film penetration type G protein conjugate receptor, By protease. . It is known that it is a receptor activated. (Hollenberg, M.D., Trends Pharmacol. Sci., 17, 3-6, 1996 ; Hollenberg, M.D. ; Trends Pharmacol. Sci., 20, 271-273, 1999). PAR is cut by the specific amino terminal part which has an extracellular domain by protease, and exposes a new amino terminal. When the newly exposed amino terminal serves as chain ligand and combines with an own active site, . It is thought that activation of a receptor takes place. Hollenberg,M.D., Trends Pharmacol. Sci., 17, 3-6, 1996 ; Hollenberg, M.D., Trends Pharmacol. Sci., 20, 271-273. 1999 ; Vu, T.K. et al., Cell, 64, 1057-68-1991.

[0010]The subtype of PAR-1, PAR-2, PAR-3, and PAR-4 exists in PAR, and it is reported that functions differ, respectively. PAR-1, PAR-3, and PAR-4 by thrombin. It is activated. (Vu, T. K. et al., Cell, 64, 1057-1063, 1991 ; Hollenberg, M.D., Trends Pharmacol. Sci., 17,3-6, 1996;Ishihara, H. et al) . Nature, 386, and 502-6, 1997 ; Kahn,

M. L. et al., *Nature*, 394, 690-4, 1998 ; Xu, W.F. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 6642-6, 1998, PAR-2 Trypsin. (Nystedt, S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 9208-12, 1994 ; Molino, M. et al., *J. Biol. Chem.*, 272, 6011-7, 1997). By and TORIPUTAZE (Molino, M. et al., *J. Biol. Chem.*, 272, 6011-7, 1997 ; Fox, M. T. et al., *FEBS Lett*, 417, 267-9, 1997). It has become clear that it is activated.

[0011] PAR-1 (Vu, T.K. et al., *Cell*, 64, 1057-1063, 1991), PAR-2 (Nystedt, S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 9208-12, 1994), PAR-3 (H. et Ishihara) al., *Nature*, 386, and 502-6, 1997. And PAR-4. The amino of (Kahn, M. L. et al., *Nature*, 394, 690-4, 1998 ; Xu, W. F. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 6642-6, 1998). By knowing the cleavage site on acid arrangement and giving the synthetic peptide which consists of 5-6 amino acid compounded based on the active-amino-acid arrangement of a cleavage site to foreignness about PAR-1, PAR-2, and PAR-4, . It is also known that these receptors will be activated. (Vu, T.K. et al., *Cell*, 64, 1057-68, 1991 ; Nystedt, S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 9208-12, 1994 ; Ishihara,) H. et al., *Nature*, and 386, 502-6, 1997 ; Kahn, M. L. et al. and *Nature*, 394, 690-4, and 1998 ; Xu, W. F. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 6642-6, 1998 ; Dery, O. et al., *Am. J. Physiol.*, 274, C1429-52, 1998.

[0012] As one of the intracellular signals through PAR-2, Inositol 1,4,5-Triphosphoric acid (IP3). . And activation of a protein kinase C system is known. Hollenberg, M.D., *Trends Pharmacol. Sci.*, 20, 271-273, 1999 ; Dery, O. et al., *Am. J. Physiol.*, 274, C1429-52, 1998 ; Zheng, X. L. et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 285, 325-34, 1998.

[0013] About PAR-2, An inflammatory reaction (Cirono, G. et al., *J. Exp. Med.*, 183, 821-827, 1996 ; Kawabata, A et al., *Br. J. Pharmacol.*, 125, 419-422, 1998), A stomach blood vessel. And contraction of a trachea. And a relaxation operation. (Saifeddine, M. et al., *Br. J. Pharmacol.*, 118, 521-531, 1996 ; Moffatt, J. D. et al., *Br. J. Pharmacol.*, 125, 591-594,) 1998 ; Cocks and T. M. et al., *Nature*, 398, 156-160, 1999; Hollenberg, M. D. et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 75, 832-884, and 1997 are reported. The manifestation by the prostate gland, the small intestine, a large intestine, liver, the kidney, and the pancreas is reported PAR-2 (Stephan, K. B. et al., *Biochem. J.*, 341, 1009-1016, 1996). However, the report of the lacrimation of PAR-2 did not exist by the present, but it was proved that the ingredient (namely, agonist) which will not activate PAR-2 without this invention persons has a lacrimation promotion operation.

[0014]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention is performed in view of the above-mentioned conventional technology, and the purpose of this invention is to provide a safe and effective lacrimation promotion constituent. That is, an object of

this invention is to apply the constituent which has the new lacrimation promotion operation which can solve the problem of the side effects by artificial tear fluid type ophthalmic solutions aiming at the supplement of the conventional tear fluid ingredient, the lacrimation stimulant by a muscarine nature drug, etc.

[0015]

[Means for Solving the Problem] This invention persons inquired that drugs desirable as a lacrimation promotion constituent should be developed, found out being caused by ingredient which lacrimation makes activate PAR-2, and completed this invention. Namely, a lacrimation promotion constituent, wherein this invention contains an ingredient which activates (1) PAR-2 receptor, (2) A lacrimation promotion constituent given in (1) a given ingredient is peptide, and (3) peptide, Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH₂ (array number 1), Arrangement chosen from a group which comprises Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH (array number 2) and trans-cinnamoyl Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-ornithine NH₂ (array number 3). A lacrimation promotion constituent given in (2) being included peptide, (4) A lacrimation promotion constituent given in (1) a given ingredient is protein, a lacrimation promotion constituent given in (4) given (5) protein is trypsin and/or TORIPUTAZE, (6) A lacrimation promotion constituent given in (6), wherein a lacrimation promotion constituent of any one statement of – (5) and (1) (7) substance using together and/or blending a substance which checks inactivation-izing or decomposition of an ingredient are peptidase inhibitor, (8) A lacrimation promotion constituent of (7), wherein peptidase inhibitor is AMASUTACHIN, (9) A lacrimation promotion constituent of any one statement of (1) – (8) forming DDS pharmaceutical preparation, (10) A lacrimation promotion constituent of any one statement of (1) – (9) percutaneous-absorption-preparation-izing, (11) A lacrimation promotion constituent of any one statement of (1) – (9) being a constituent for ophthalmology, (12) A lacrimation promotion constituent given in (11), wherein a constituent for ophthalmology is a gestalt of collyrium, ophthalmic solutions, ophthalmic ointments, or gel for eyes, A constituent for ophthalmology (13) Ophthalmic solutions for contact lenses, conservation liquid for contact lenses, Or a lacrimation promotion constituent given in (11) being a gestalt of a penetrant remover for contact lenses, (14) A contact lens holding and/or containing a lacrimation promotion constituent of any one statement of (1) – (8), (15) A contact lens given in (1) (14) characterized by holding and/or containing so that a lacrimation promotion constituent of any one statement of – (8) may be emitted continuously, (16) An eye disease treating agent or preventive containing a lacrimation promotion constituent of any one statement of (1) – (8), (17)

An eye disease provides an eye disease treating agent or preventive given in (16) being dry eye, epithelium-anterior-corneal exfoliation, keratitis, a corneal ulcer, or the conjunctivitis.

[0016]

[Embodiment of the Invention]“The ingredient which activates PAR-2” says the substance which existed in one of the nature which has the capability to activate PAR-2, or was compounded by the artificial target, for example, includes peptide, protein, other compounds, etc. As an ingredient which activates PAR-2, in detail, For example, trypsin and TORIPUTAZE which are natural PAR-2 activation protein, the already reported Homo sapiens PAR-1 amino acid sequence (Vu, T. K. et al., Cell, and 64 (6).) It is compounded based on 1057-1068 and 1991, and has an agonistic effect to Homo sapiens PAR-1 (Hollenberg, M.D., Molec. Pharmacol., 43, 921-930, 1993), And the Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-NH₂ peptide in which having a weak agonistic effect to PAR-2 is known (array number 4). (It is hereafter called “SFp-NH₂.”) (Kawabata, A. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 288,358-70, 1999). From the amino acid sequence (Saifeddine, M. et al., Br. J. Pharmacol., 118 (3), 521-530, 1996) of rat PAR-2. The Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH₂ peptide which has an agonistic effect to rat PAR-2 (array number 1). (Hereafter) it is called “SLp-NH₂.” (Hollenberg, M.D., Trends Pharmacol. Sci., 17, 3-6, 1996 ; Nystedt, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 9208-12,) 1994, the Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH peptide in which the C terminal of SLp-NH₂ is not amidated (array number 2). (It being hereafter called “SLp-OH”) and trans-cinnamoyl Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-ornithine NH₂ peptide (array number 3) (hereafter) in which activating PAR-2 specifically is reported it is called “tcLp-NH₂” (Hollenberg, M. D. et al., Can J Physiol Pharmacol, 75, 832-41, 1997). etc. -- it is mentioned. The antibody to PAR-2 or its fragmentation may also serve as protein or peptide which activates PAR-2 specifically.

[0017]The ingredient which activates PAR-2 may be obtained by screening various substances about the capability to activate PAR-2 in accordance with one of publicly known methods. For example, the substance combined with PAR-2 can be screened by detecting the interaction of PAR-2 and the quality of a test object directly using a sign or surface plasmon resonance in radioisotope, etc. The substance which derives the signal transfer through PAR-2 may be screened by making into an index biological activity caused by activation of PAR-2 in the cell or tissue which reveals PAR-2. The measuring method of the following amount of tear fluid can be used, and the substance in which a lacrimation promotion operation is shown can be screened. The assay about activation of PAR-2 for example, Hollenberg, M. D., and Can. J. It is

indicated to *Physiol. Pharmacol.*, 75, 832–841, 1997 and Kawabata, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 288, 358–370, and 1999. . The screening method about the substance (namely, agonist) which combines with a receptor and acts on this is common knowledge in the field concerned. (For example) Hollenberg, M. D., and *Trends. Pharmacol.Sci.* and 20, 271–273, 1999, and Dery, Refer to O., *Am. J. Physiol.*, 274, C1429–C1452, 1998, Kawabata, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 288, 358–370, and 1990. [0018]The term “peptide” [which is used here] Becoming says oligopeptide and comparatively short polypeptide. peptide -- the amino acid residue of 2–40 -- 5 – 15 amino acid residue is included more preferably three to 20 amino acid residue. Peptide may exist naturally and may be compounded chemically. Peptide is compoundable in accordance with Carpino, L. A. et al., *J. Org. Chem.*, 37, 3404–3409, and a publicly known method that is indicated to 1972, for example. It is also possible to manufacture peptide using recombinant DNA technology. Peptide may contain ornamentation or non-natural-amino-acid residue.

[0019]The amount of tear fluid can be measured in accordance with publicly known methods, such as method [of Iga and others] (Iga, Y. et al .. and *Jpn. J.Pharmacol.*, 78, 373–80, 1998) which uses a rat, for example. In detail, a rat is anesthetized by pentobarbital (50 mg/kg intraperitoneal injection), and the Homo sapiens lacrimation functional test paper and the SHIRUNARU test paper (SHOWA YAKUHI KAKO business incorporated company) which carried out the fragment to 2 mm in width are inserted in the rat palpebra inferior. The test paper is removed after fixed time lapse, and the length to which the test paper is damp is measured using slide calipers. If the increase in the significant amount of lacrimation is statistically observed when the quality of a test object is prescribed for the patient, it can be said that the substance has a lacrimation promotion operation.

[0020]The lacrimation promotion constituent of this invention is a constituent containing the ingredient which activates PAR-2, and is useful as the treating agent or preventive of the eye disease which can be treated or prevented by promoting lacrimation, such as dry eye, epithelium-anterius-corneae exfoliation, keratitis, a corneal ulcer, or conjunctivitis. When using as a treating agent or preventive, it can be used, being able to perform various processing of diluting the lacrimation promotion constituent of this invention in remaining as it is or water, and can be used, being able to blend with drugs, quasi drugs especially the constituent for instillation, percutaneous absorption preparation, etc. Although the loadings of a lacrimation accelerator are just going to be chosen suitably according to a product, Usually, especially in the case of whole body administration pharmaceutical preparation, it can

be considered as 0.01 to 10 % of the weight 0.001 to 50% of the weight, If the lacrimation promotion operation which will be satisfied if less than 0.001% may not be accepted and 50% is exceeded, the characteristics, such as the stability of the product itself and a flavor, may be spoiled.

[0021]The ingredient which activates PAR-2 contained in the lacrimation promotion constituent of this invention may be contained in pharmaceutical preparation as a salt permitted pharmaceutically. As a salt permitted pharmaceutically, acid addition salt, such as a salt with bases, such as an inorganic base and an organic base, inorganic acid, organic acid, basicity, or acidic amino acid, etc. are mentioned, for example. As an inorganic base, alkaline-earth metals, such as alkaline metals, such as sodium and potassium, calcium, and magnesium, aluminum, ammonium, etc. are mentioned, for example. As an organic base, for example Primary amine, such as ethanolamine, diethylamine, Tertiary amines, such as secondary amines, such as diethanolamine, dicyclohexylamine, and N,N'-dibenzylethylenediamine, trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, and triethanolamine, etc. are mentioned. As inorganic acid, chloride, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, etc. are mentioned, for example. As organic acid, formic acid, acetic acid, lactic acid, trifluoroacetic acid, boletic acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, benzoic acid, citrate, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, ethane sulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, etc. are mentioned, for example. As basic amino acid, arginine, lysine, ornithine, etc. are mentioned, for example. As acidic amino acid, aspartic acid, glutamic acid, etc. are mentioned, for example.

[0022]Peptide and protein from being decomposed with the peptidase which exists in a living body. When using peptide or protein as an ingredient which activates PAR-2, the durability of the operation which activates PAR-2 can be improved by using together or blending with drugs, such as AMASUTACHIN which is peptidase inhibitor. When the above-mentioned ingredient is not peptide, appropriately, a person skilled in the art identifies inactivation-izing or the substance to disassemble for this ingredient, chooses the substance which checks this, and can use together or blend this.

[0023]As a medication method of the medicinal composition of this invention, internal use, eye local administration, intravenous administration, permucosal administration, dermal administration, intramuscular administration, hypodermic administration, intrarectal administration, etc. can choose suitably, and it can use as various pharmaceutical preparation according to the medication method. Although each pharmaceutical preparation is indicated below, the pharmaceutical form used in this invention is not limited to these, and can be used as various pharmaceutical

preparation usually used in the field of medicinal preparation.

[0024]— When using as a remedy of a whole body administration pharmaceutical preparation lacrimation fall, the amount of internal use of the ingredient which activates PAR-2 has the preferred range of 3 mg/kg – 300 mg/kg, and is 10 mg/kg–100mg/kg more preferably. although there is change with young and old of both sexes or a form especially in intravenous administration when performing whole body administration — effective blood drug concentration — 2microg/mL – 200microg/mL — a medicine should be prescribed for the patient so that it may become the range of 5microg/mL – 100microg/mL more preferably.

[0025]As a pharmaceutical form in the case of administering orally, there are powder medicine, a granule, a capsule, a pill, a tablet, elixirs, suspension, an emulsion, syrups, etc., and it can choose suitably. It can give [for the purpose of ornamentation of gradual-release-izing, stabilization, *****-izing, the formation of difficulty collapse, enteric-izing, easy-absorption-izing, etc.] about these pharmaceutical preparation. As a pharmaceutical form in the case of performing administration in the mouth, there are a peptizing agent, a hypoglottis agent, buccal preparation, trochiscus, an ointment, a application-with-gauze agent, liquids and solutions, etc., and it can choose suitably. Gradual-release-izing, stabilization, *****-izing, the formation of difficulty collapse, enteric-izing, easy absorption-ization, etc. can be embellished about these pharmaceutical preparation.

[0026]About each of above-mentioned pharmaceutical forms, the art of a publicly known drug delivery system (DDS) is employable. The DDS pharmaceutical preparation told to this specification means pharmaceutical preparation made into the optimal formulation after taking into consideration a route of administration, bioavailability, side effects, etc., such as gradual release-ized pharmaceutical preparation, topical application pharmaceutical preparation (troches, buccal tablet, a sublingual tablet, etc.), drug release control pharmaceutical preparation, an enteric coated preparation, and stomach solubility pharmaceutical preparation.

[0027]There are a drug, a drug release module, a tunic, and a therapy program in the component of DDS fundamentally, A drug with short half-life when blood drug concentration falls promptly [when stopping especially discharge] about each component is preferred, the tunic which does not react to the body tissue of an administration part is preferred, and it is still more preferred to have a therapy program which maintains the best concentration of drug in the set-up period. The drug release module has a drug storehouse, a discharging control part, an energy source and a discharge hole, or a discharge surface fundamentally. All of these

elemental ingredients do not need to gather, they can perform addition or deletion suitably, and can choose the best gestalt.

[0028] There are polymers, a cyclodextrin derivative, lecithin, etc. as a material which can be used for DDS. polymers — insoluble polymers (silicone and an ethylene-vinyl acetate copolymer.) An ethylene vinyl alcohol copolymer, ethyl cellulose, cellulose acetate, etc., a water soluble polymer and hydroxyl gel formation polymers (polyacrylamide.) A polyhydroxyethyl methacrylate bridging body, a polyacrylic bridging body, Polyvinyl alcohol, polyethylene oxide, a water soluble cellulose derivative, sustained-soluble polymer (ethyl cellulose.), such as a bridge construction POROKI summer, a kitchen, and chitosan Partial ester of a methyl vinyl ether maleic anhydride copolymer, etc., stomach solubility polymers (hydroxypropylmethylcellulose and hydroxypropylcellulose.) Carmellose sodium, macrogol, a polyvinyl pyrrolidone, a methacrylic acid dimethylaminoethyl methyl methacrylate copolymer, etc., enteric polymers (hydroxypropylmethylcellulose phthalate and acetic acid FUTARU cellulose.) biodegradable polymers (thermal coagulation or bridge construction albumin, bridge construction gelatin, collagen, fibrin, and poly cyanoacrylate.), such as hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, carboxy methyl ethyl cellulose, and acrylic acid series polymer There are polyglycolic acid, polylactic acid, poly beta hydroxyacetic acid, polycaprolactone, etc., and it can choose suitably by a pharmaceutical form.

[0029] Especially partial ester of silicone, an ethylene-vinyl acetate copolymer, an ethylene-vinylalcohol copolymer, and the methyl vinyl ether and the anhydrous Male Inn Sun copolymer, It can be used for the discharging control of a drug and cellulose acetate can be used as a material of an osmotic pump, Ethyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, and methyl cellulose can be used as membranogen material of a sustained release drug, and a polyacrylic bridging body can be used as the tunica mucosa oris or an eye membrane adhesion agent.

[0030] Corresponding in under pharmaceutical preparation to the dosage forms (publicly known dosage forms, such as an orally administered drug, injections, a suppository, and percutaneous absorption preparation), Additive agents, such as a solvent, an excipient, a coating agent, a base, a binding material, lubricant, disintegrator, a solubilizing agent, a suspending agent, a viscous agent, an emulsifier, stabilizer, a buffer, an isotonicizing agent, a soothing agent, a preservative, corrigent, an aromatic, and colorant, can be added and manufactured.

[0031] Although an example is given and illustrated about each of these additive agents, respectively, it is not limited to in particular these.

Solvent : Purified water, water for injection, a physiological saline, peanut oil, ethanol, Glycerin, an excipient : Starch, milk sugar, grape sugar, white soft sugar, crystalline cellulose, Calcium sulfate, calcium carbonate, talc, titanium oxide, trehalose, Xylitol, a coating agent : White soft sugar, gelatin, cellulose acetate phthalate, and the above-mentioned polymers, Base : Vaseline, vegetable oil, macrogol, an oil-in-water emulsion nature base, a water-in-oil emulsion nature base, Binding material : Starch and its derivative, cellulose, and its derivative, Naturally-occurring-polymers compounds, such as gelatin, sodium alginate, tragacanth, and gum arabic, Synthetic high polymers, such as a polyvinyl pyrrolidone, dextrin, hydroxypropyl starch, Lubricant : Stearic acid and its salts, talc, waxes, amyllum tritici, Macrogol, hydrogenation vegetable oil, sucrose fatty acid ester, a polyethylene glycol, Disintegrator : Starch and its derivative, agar, the end of gelatin, sodium bicarbonate, Cellulose and its derivative, carmellose calcium, hydroxypropyl starch, carboxymethyl cellulose, its salts and its bridging body, low substitution type hydroxypropylcellulose, Solubilizing agent : Cyclodextrin, ethanol, propylene glycol, A polyethylene glycol, a suspending agent : Gum arabic, tragacanth, sodium alginate, Aluminum monostearate, citrate, various surface-active agent, and consistency agent : Carmellose sodium, A polyvinyl pyrrolidone, methyl cellulose, HODOROKI Cipro pill methyl cellulose, Polyvinyl alcohol, tragacanth, gum arabic, sodium alginate, Emulsifier : Gum arabic, cholesterol, tragacanth, methyl cellulose, Various surface-active agents, lecithin, stabilizer : Sodium hydrogen sulfite, ascorbic acid, Tocopherol, a chelating agent, inactive gas, a reducing substance, a buffer : Dibasic sodium phosphate, Sodium acetate, boric acid, isotonizing agent:sodium chloride, grape sugar, a soothing agent : Procaine hydrochloride, Lidocaine, benzyl alcohol, a preservative : Benzoic acid and its salts, P-hydroxybenzoate esters, chlorobutanol, invarted soap, benzyl alcohol, phenol, CHIROMESARU, corrigent:white soft sugar, saccharin, glycyrrhiza extract, sorbitol, xylitol, glycerin, aromatic:orange peel tincture, rose oil, colorant : A water-soluble food color, Rake coloring matter.

[0032]As described above, when gradual release-ized pharmaceutical preparation, an enteric coated preparation, or drug release control pharmaceutical preparation forms drugs into DDS pharmaceutical preparation, the effect of continuation-izing of the effective blood drug concentration of a drug and Hitoshi Kougami of bioavailability is expectable. however, the ingredient which activates PAR-2 -- in the living body -- inactivation-izing -- or it is decomposed, and, as a result, a desired effect may fall or disappear. For example, when the ingredient which activates PAR-2 is peptide, It is known that many of such peptide will be disassembled by aminopeptidase in in the

living body (Godin, D. et al., Eur. J. Pharmacol., 253, 225-30, 1994). Therefore, the effect of an ingredient may be made to continue further by using together the substance (for example, substance which checks aminopeptidase) which checks inactivation or the substance to disassemble for the ingredient which activates PAR-2 with the salivation promotion constituent of this invention. As aminopeptidase inhibitor, AMASUTACHIN, AFAMENINA, AFAMENINB, bestatin, etc. are known. These compounds may be blended into pharmaceutical preparation, or a medicine may be independently prescribed for the patient. When the above-mentioned ingredient is not peptide, appropriately, the person skilled in the art can identify inactivation or the substance to disassemble for this ingredient, can choose the substance which checks this, and can blend or use together.

[0033] Into pharmaceutical preparation, the ingredient currently used for the usual constituent can be used as additives other than the above, and the addition of these ingredients can be made a regular amount in the range which does not bar the effect of this invention.

[0034] The salivation promotion constituent of this invention is applicable also to the skin. Especially as cutaneous administration pharmaceutical preparation, it is not limited and lotions, cream pharmaceuticals, gel, an ointment, pastes, a plaster agent, patches, a patch agent, cataplasms, a tape, TTS (Transdermal Therapeutic System) pharmaceutical preparation, etc. are mentioned. Especially as an application site, a thorax, hypogastrium, regions of back, a crus part, a cheek, an eyelid, a lower eyelid, an arm, a neck, etc. are not restricted. The percutaneous absorption preparation of a statement in this specification points these [all] out to a broad sense, and points out the pharmaceutical preparation which has base materials, such as a plaster agent, patches, a patch agent, cataplasms, a tape, and TTS pharmaceutical preparation, to in a narrow sense.

[0035] As binder polymer used for the percutaneous absorption preparation which has especially a base material, although there are an acrylic acid series, a rubber system, a silicone series, etc., especially if it approves biologically, it will not be restricted. Although the polymer which makes acrylic acid alkyl ester (meta) a subject (**) can use it conveniently as an acrylic acid series, it may be a copolymer of acrylic acid alkyl ester (meta) and ** (meta) acrylic acid alkyl ester, and a copolymerizable monomer. As for the rate of acrylic acid alkyl ester (meta), 20 % of the weight or more is preferred among the constituent of the polymer which makes a subject the above-mentioned (meta) acrylic acid alkyl ester (**).

[0036] (Meta) As acrylic acid alkyl ester, Methyl acrylate, butyl acrylate, isobutyl

acrylate, acrylic acid hexyl, Acrylic acid octyl, acrylic acid-2-ethylhexyl, acrylic acid isooctyl, Decyl acrylate, acrylic acid isodecyl, acrylic acid lauryl, acrylic acid stearyl, Methyl methacrylate, butyl methacrylate, methacrylic acid isobutyl, Methacrylic acid-2-ethylhexyl, methacrylic acid isooctyl, methacrylic acid decyl, methacrylic acid isodecyl, lauryl methacrylate, stearyl methacrylate, etc. are mentioned, these may be used alone or two or more sorts may use them together.

[0037]A functionality monomer as the above-mentioned copolymerizable monomer preferably. For example, the monomer which contains in a side chain the alkoxy group which has an ether bond, The monomer which has a hydroxyl group, the monomer which has a carboxyl group, the monomer which has an amide group, the monomer which has an amino group, the monomer which has a sulfo KISHIRU group, the monomer which has an alkoxy group, the monomer which has nitrogen content heterocycle, etc. are mentioned. Those examples are shown below.

[0038]As a monomer which contains in a side chain the alkoxy group which has an ether bond, For example, acrylic acid (meta) methoxy ethyl ester, acrylic acid (meta) ethoxy diethyl ester, acrylic acid (meta) methoxy diethyleneglycol ester, acrylic acid (meta) methoxy propylene glycol ester, etc. are mentioned. As a monomer which has a hydroxyl group, hydroxyalkyl (meta) acrylate, such as acrylic acid (meta) hydroxy ethyl ester and acrylic acid (meta) hydroxy propyl ester, is mentioned, for example.

[0039]As a monomer which has a carboxyl group, maleic acid monoalkyl ester, such as alpha, such as acrylic acid (meta), beta-unsaturated carboxylic acid, and maleic acid butyl, maleic acid (anhydrous), itaconic acid, fumaric acid, crotonic acid, etc. are mentioned, for example. As a monomer which has an amide group, acrylamide (meta), dimethyl(meta) acrylamide, N-alkoxy (methyl) acrylamide, such as alkyl (meta) acrylamide, such as N-butylacrylamide and diethylacrylamide, butoxy methylacrylamide, and ethoxymethyl acrylamide, etc. are mentioned.

[0040]As a monomer which has an amino group, dimethylamino acrylate etc. are mentioned, for example. As a monomer which has a sulfo KISHIRU group, styrene sulfonic acid, acrylic sulfonic acid, sulfopropyl (meta) acrylate, (meth)acryloyloxy naphthalene sulfonic acid, acrylamide methylpropanesulfonic acid, etc. are mentioned, for example.

[0041]As a monomer which has an alkoxy group, for example Acrylic acid (meta) methoxy ethyl ester, (Meta) Acrylic acid tetrahydrofurfuryl ester, acrylic acid (meta) methoxy ethylene glycol, acrylic acid (meta) methoxy polyethylene-glycol ester, etc. are mentioned. As a monomer which carries out a nitrogen content heterocyclic owner, vinyl pyrrolidone, a methylvinyl pyrrolidone, a vinylpiperazine, vinylimidazole,

etc. are mentioned, for example. In addition, it is usable in VCM/PVC, vinyl acetate, vinyl propionate, styrene, alpha-methylstyrene, acrylonitrile, ethylene, propylene, butadiene, etc. in addition to the monomer raised above.

[0042]The polymer which makes a subject the above-mentioned acrylic acid alkyl ester (meta) (**) is prepared by usually blending a monomer which was described above under existence of a polymerization initiator, and performing solution polymerization. What is necessary is to add ethyl acetate or other polymerization solutions to the various monomers of the specified quantity, and just to make 50-90 ** react in the reaction vessel provided with the agitating device and the cooling system for 5 to 100 hours the bottom of existence of polymerization initiators, such as an azobis system and a peroxide system, and in a nitrogen atmosphere, when performing solution polymerization. As an organic solvent for a polymerization, for example Benzene, ethylbenzene, butylbenzene, Toluene, xylene, hexane, heptane, ethyl acetate, acetic acid hydroxyethyl, methyl benzoate, acetone, methyl cellosolve, ethylene glycol monoethyl ether, methyl alcohol, propyl alcohol, etc. are mentioned. As an azobis system polymerization initiator, 2,2'-azobis ****- butyronitrile, 1,1'-azobis (cyclohexane-1-carbonitrile), 2,2'-azobis (2,4-dimethyl BARERI nitril), etc. are mentioned, and lauroyl peroxide, benzoyl peroxide, etc. are mentioned as a peroxide system polymerization initiator.

[0043]As the above-mentioned rubber pressure sensitive adhesive, for example Crude rubber, polyisoprene rubber, Polyisobutylene, polyvinyl ether, polyurethane, polyisoprene, polybutadiene, a styrene butadiene copolymer, a styrene isoprene copolymer, styrene isoprene styrene block copolymer, etc. are used. As the above-mentioned silicone pressure sensitive adhesive, silicone rubber, such as polyorganosiloxane, is used, for example. In addition, the binder generally used in manufacture of percutaneous absorption preparation which is indicated to JP,9-208605,A, JP,10-94595,A, JP,10-94596,A, JP,10-298068,A, etc. can be used as a binder.

[0044]An adhesive layer which was described above can be formed on the base material of a sheet shaped or tape shape. What the drug for percutaneous absorption contained in an adhesive layer is lost from the back through a base material, and does not cause a content fall, i.e., the thing of the construction material which did not penetrate a drug, can use a base material suitably. As a base material, nylon, polyvinyl chloride, plasticized polyvinyl chloride, A polyvinylidene chloride, polyethylene, polyethylene terephthalate, Polypropylene, cellulose acetate, ethyl cellulose, a plasticization vinyl acetate vinyl chloride copolymer, An ethylene-vinylacetate

copolymer, an ethylene-ethyl acrylate copolymer, Polyurethane, polyester polyethylene and a vinyl acetate copolymer layered product, Polyethylene and a vinyl acetate copolymer-rayon nonwoven fabric layered product, a polyester nonwoven fabric-polyester film layered product, Films, such as a film layered product made from product nonwoven fabric made from vinylon-polyester (refer to JP,10-310521,A) and an aluminium sheet, can be used, and these raw materials may be used by a monolayer, or it may use as two or more sorts of layered products. As thickness of a base material, 2000 micrometers or less are preferred, and 2-300 micrometers is more preferred.

[0045]The salivation promotion constituent of this invention can be made to contain also in the polymer particulate distributed in the adhesive layer. As a polymer particulate, the constructed type polyvinyl pyrrolidone of a bridge, the constructed type cellulose of a bridge, polystyrene, styrene divinylbenzene copolymer, etc. are mentioned, and the construction material of a polymer particulate is suitably chosen by the kind of drug, etc., for example. As for the particle diameter of the particles of polymer, 200 micrometers or less are preferred, and it is 50 micrometers or less more preferably. The drug contained in the polymer particulate may be made to exist by a solution state, and may be made to exist by a non-solution state. As a solvent used when making a polymer particulate contain a drug, although it is just going to be chosen by the kind of drug, and the kind of polymer particulate suitably, ethyl acetate, toluene, a tetrahydrofuran, etc. are mentioned, for example.

[0046]In preparation of the percutaneous absorption preparation of this invention, the manufacturing method of the usual adhesive tape can be applied for forming an adhesive layer, for example, a solvent coating method, a hot melt coating method, an electron beam hardening emulsion coating method, etc. are mentioned. In the above-mentioned solvent coating method, accept a binder, a drug, and necessity, a suitable solvent is made to dissolve or distribute other additive agents, the obtained solution or dispersion liquid is applied to a support surface, and the adhesive layer of predetermined thickness can be formed on a base material by making it dry and removing a solvent. Coating of an above-mentioned solution or dispersion liquid is once carried out on a releasing paper, and after making it dry, the obtained adhesive layer may be stuck to a support surface. If required, by using the polymer particulate which contained the drug beforehand, the percutaneous absorption preparation in which the polymer particulate which contained the drug in the adhesive layer was distributed can be obtained. As a solvent, benzyl alcohol, butyl benzoate, myristic acid isopropyl, octanol, propylene glycol, a polypropylene glycol, ethylene glycol, etc. are

mentioned, for example.

[0047]An above-mentioned solution or dispersion liquid may not be directly applied to a support surface, but it may apply to the releasing paper which coated silicone resin etc., and may be made to stick with a base material after desiccation. Such a releasing paper can be used in order to protect the adhesive layer surface of percutaneous absorption preparation, such as a tape, till use. As a releasing paper, what siliconized the surface of the polyethylene terephthalate film can be used, for example. As thickness of a releasing paper, 1000 micrometers or less are preferred, and 10 micrometers – 300 micrometers are more preferred.

[0048]Although thickness of an adhesive layer which was described above changes with the purpose of use or application sites, if it becomes thin, the drug content per unit area of percutaneous absorption preparation will run short, and adhesive power will decline. If it becomes thick, the drug contained in the adhesive layer near a base material will not fully be spread, but there is a possibility that the rate of drug release may fall. It is specifically preferred to prepare between 3 micrometers – 1000 micrometers, and it is more preferred to prepare, while being 10 micrometers – 500 micrometers. Crosslinking treatment may be performed to the adhesive layer.

[0049]Additive agents, such as a plasticizer, absorption enhancers or a skin stimulus fall agent, and an antioxidant, may be added to the above-mentioned adhesive layer if needed. Although the amount of the additive agent used differs according to the kind, 1 to 50% of the weight of their adhesive layer gross weight is preferred, and it is more preferred to consider it as 1 to 10 % of the weight. There is a possibility that the adhesive power to the skin is too weak when an adhesive power reduction operation becomes small at less than 1 % of the weight and the amount used exceeds 50 % of the weight, or stiffness of a paste etc. may arise due to a cohesive force fall.

[0050]The plasticizer can adjust the adhesive strength to a skin surface, and can reduce the stimulus at the time of exfoliating from the skin. As a plasticizer, the softener of a statement, etc. can be used for a diisopropyl horse mackerel peat, phthalic ester, diethyl sebacate, higher-fatty-acid ester species, and JP,10-179711,A, for example, two or more sorts can be mixed and these can also be used.

[0051]The thing compound etc. which work as the compound and Carrier who change a compound, water retention ability of keratin, a keratin softening degree, keratin perviousness, etc. which improve the solubility and dispersibility of the drug in the inside of an adhesive layer can be used for absorption enhancers. As a compound which improves solubility and dispersibility, ethylene glycol, a diethylene glycol, Propylene glycol, triethylene glycol, a polyethylene glycol, Glycols, such as a

polypropylene glycol, olive oil, castor oil, As a compound to which oil and fat, such as squalene and lanolin, etc. are mentioned, and the water retention ability of keratin, a keratin softening degree, keratin perviousness, etc. are changed,

1-dodecylazocycloheptan 2-one (1-dodecylazocycloheptane-2-one), Oleic acid, myristic acid isopropyl, medium-chain-fatty-acid monoglyceride, Monoterpenes, l-menthol, d-limonene urea, allantoin, salicylic acid, a methyloctylsulfoxide, dimethyl lauryl amide, a dodecylpyrrolidone, isosorbitol, dimethylacetamide, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, etc. are mentioned. As a compound which works as a carrier, ethanol, isopropanol, N-methyl-2-pyrrolidone, propylene glycol, etc. are mentioned, for example. Nicotinic acid benzyl which is a pore puncturing agent agent, dibutylhydroxytoluene which is antioxidants, etc. can be used. By using together two or more sorts of above-mentioned absorption enhancers, a proabsorptive effect is additively or synergistically expectable.

[0052]In addition, hydrocarbon, various surface-active agents, myristyl alcohol, pentadecyl alcohol, Fatty alcohol, such as cetyl alcohol, heptadecyl alcohol, and stearyl alcohol, Straight-chain fatty acid, such as pentadecanoic acid, palmitic acid, heptadecanoic acid, stearic acid, and oleic acid, Aliphatic series ester, such as methyl oleate, ethyl oleate, oleic acid propyl, methyl stearate, stearic acid ethyl, stearic acid propyl, butyl stearate, stearic acid lauryl, stearic acid Methyl Cell, and nano methyl decanoate, etc. are mentioned.

[0053]Physical bridge construction according as a crosslinking method to radiation irradiation, such as ultraviolet rays, an electron beam, X ray, a beta ray, and gamma irradiation, The chemical crosslinking treatment using cross linking agents, such as a polyisocyanate compound, organic peroxide, organic metal salt, metal alcoholate, metal chelate compound, an isocyanate compound, and an epoxy compound, is mentioned. the loadings of a cross linking agent -- 0.001-- of an adhesive layer -- it is 0.05 to 1% preferably 10%.

[0054]Although the amount of the drug contained in percutaneous absorption preparation is just going to be set up suitably according to a drug kind or a pasting part, it is usually good [an amount of the drug] in an adhesive layer to blend preferably in about 2 to 40% of the weight of the range one to 60% of the weight. If the drug release of a quantity effective in a therapy or prevention may be unable to be expected that content is less than 1 % of the weight and it exceeds 60 % of the weight, an effect to the extent that the quantity of a drug was increased may be unable to be expected, and it is economically disadvantageous. In this invention, the drug contained in percutaneous absorption preparation may be in the state where the all do not need to

be dissolving into an adhesive layer, made the drug more than the solubility which it is under [adhesive layer] receiving contain, and the drug was distributed by the non-solution state, unless the purpose of this invention is barred.

[0055]As publicly known percutaneous-absorption-preparation art, JP,9-77658,A, JP,9-12448,A, JP,9-176000,A, JP,9-301853,A, JP,9-169635,A, JP,10-130172,A, JP,10-179711,A, JP,10-298067,A, The art indicated to JP,10-306023,A, JP,11-92361,A, JP,11-104229,A, JP,11-292794,A, etc. can be mentioned, and the lacrimation promotion constituent of this invention may use these publicly known percutaneous-absorption-preparation art.

[0056]- The lacrimation promotion constituent of pharmaceutical preparation this invention for eye local administration can be used as eye local administration pharmaceutical preparation, such as collyrium, ophthalmic solutions, ophthalmic ointments, and gel for eyes. the case of eye local administration pharmaceutical preparation -- 0.00001-50 -- it is preferred to be able to consider it as 0.0001 - 5 w/v% preferably, and to consider it as 0.001 - 0.01 w/v% especially w/v%. The lacrimation promotion operation which will be satisfied if less than 0.00001 w/v% may not be accepted, and if 50 w/v% is exceeded, the characteristics, such as the stability of the product itself, may be spoiled. As for the osmotic pressure of an aqueous eye drop, it is preferred to prepare preferably, 230 to 450 mOsm, so that it may be set to 260 - 320mOsm. pH is good 3.5-8.5, and to use 5.0 to about 8.0 preferably.

[0057]The amount of tear fluid in the surface of an eye usually carries out the dilution outflow of the drug by exchange of a 7microL grade and surface tear fluid, and half-life is said to be about 7 minutes. The drug solution containing amount of the saccus conjunctivae is 10-30microL, and since it cannot make a lot of drugs store by solution states, in the case of an aqueous eye drop, it is preferred [the containing amount] to perform 1 time - several instillation per day.

[0058]As a pharmaceutical form in the case of performing eye local administration, there are liquids and solutions, an ointment, an eye intercalating agent, gel, an emulsion, suspension, solid state ophthalmic solutions, etc., and it can choose suitably. Gradual-release-izing, stabilization, easy absorption-ization, etc. can be further embellished about these pharmaceutical preparation. These are sanitized by filtration, heat sterilization, etc. which let a sterilization filter pass. As for especially the size of the particles contained in ophthalmic ointments etc., it is preferred to use 75 micrometers or less.

[0059>About the above-mentioned pharmaceutical form, the art of a drug delivery system (DDS) is employable. For example, it is also possible to produce the DDS

pharmaceutical preparation which used the insoluble ethylene-vinyl acetate copolymer as the discharging control film, and made the lacrimation promotion constituent of this invention contain in an alginic acid matrix between films. It can continue and equip with such DDS pharmaceutical preparation inside an eyelid, and a drug can emit it continuously with constant speed. A releasing speed has 0.1microg/h – preferred 10 mg/h, and 1microg/h – 100microg/h are more preferred.

[0060]The factor which influences at the contact time and reservoir time of a drug becomes important in the case of eye local administration pharmaceutical preparation. Continuation-ization of discharge can be measured for this purpose as dosage forms, such as addition of a thickening agent, oiliness or aqueous suspension, and an oleaginous solution. For example, it can be considered as viscous ophthalmic solutions and ophthalmic ointments which added sustained-soluble polymers (povidone and water soluble polymer) etc. Durability, absorptivity, etc. can be made to increase remarkably by enclosing a drug with an ointment and liposome.

[0061]The buffer solution used for an aqueous eye drop is boric acid buffer solution especially preferably. When using a boric acid buffer as buffer solution, compared with the case where it is used, other buffers, for example, phosphoric acid buffer, the liquids and solutions of low-stimulus nature can be obtained. under the present circumstances, the addition of boric acid -- 0.01 – 10 w/v% -- desirable -- 0.1–4 -- it is good to consider it as 0.5 – 2 w/v% still more preferably w/v%.

[0062]moreover -- under pharmaceutical preparation -- the dosage forms (liquids and solutions, an ointment, an eye intercalating agent, gel, and an emulsion.) According to publicly known dosage forms, such as suspension and solid state ophthalmic solutions, additive agents, such as a solvent, a base, a solubilizing agent, a suspending agent, a thickening agent, an emulsifier, a stabilizing agent, a buffer, an isotonizing agent, a soothing agent, a preservative, corrigent, an aromatic, colorant, an excipient, a binding material, and lubricant, can be added and manufactured. In addition, various additive agents, such as a pH adjuster, a gelling agent, a solubilizing agent, a surface-active agent, a sweetening agent, absorption enhancers, a dispersing agent, a preservative, and a solvent, can also be used.

[0063]Although an example is given and illustrated about these additive agents, respectively, it is not limited to in particular these.

Solvent : Distilled water, a physiological salt solution, vegetable oil, a liquid paraffin, straight mineral oil, propylene glycol, p **OKU chilled decanol, ethanol, ethylene glycol, macrogol, Glycerin, olive oil, sesame oil, peanut oil, castor oil, an isotonic agent : Sodium chloride, Boric acid, sodium acid citrate, potassium chloride, a borax,

propylene glycol, Glycerin, glucose, sorbitol, mannitol, trehalose, Buffer : Boric acid, phosphoric acid, acetic acid, citrate, carbonic acid, tartaric acid, and those salts, A borax, sodium acid citrate, sodium glutamate, sodium aspartate, Stabilizing agent : Sodium sulfite, propylene glycol, chelating agent:edetic acid, and its salts, Nitritotriacetic acid and its salts, trihydroxy methylamino methane, Citrate, hexametaphosphoric acid sodium, a thickening agent : Glycerin, a carboxyvinyl polymer, Chondroitin sulfate, polyvinyl alcohol, a polyvinyl pyrrolidone, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethyl cellulose and those salts, sodium alginate, Macrogol 4000, gum arabic, gelatin, a base : Vaseline, Purified lanolin, ZEREN 50, Plastibase, macrogol, a liquid paraffin, A polyethylene glycol, carboxymethyl cellulose, a gelling agent : Carboxymethyl cellulose, Methyl cellulose, a carboxyvinyl polymer, ethylene maleic anhydride polymer, Polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymer, gellan gum, . Excipient : Crystalline cellulose, binding material:hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, gelatin, a polyvinyl pyrrolidone, Lubricant : Magnesium stearate, hydrogenated castor oil, talc, stabilizing agent:edetic acid salts, Sodium acid citrate, sodium hydrogen sulfite, an ethylenediaminetetraacetic acid salt, PH adjuster : Chloride, sodium hydroxide, phosphoric acid, citrate, malic acid, Tartaric acid, fumaric acid, lactic acid, succinic acid, ascorbic acid, acetic acid, a binding material : Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, gelatin, a suspending agent : Methyl cellulose, carboxymethylcellulose sodium, a carboxyvinyl polymer, hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinyl alcohol, a polyvinyl pyrrolidone, a polyethylene glycol, Sodium chondroitin sulfate, polysorbate 80, antimicrobial : Benzethonium chloride, Chlorhexidine glyconate, an anti-oxidant : Sulfite salt, ascorbic acid, the alpha-tocopherol, cystein, colorant:tar dye, riboflavin, glycyrrhiza extract, and a zinc oxide -- getting wet -- enhancement agent:terpenoids (menthol, borneol, camphor, geraniol, anethole, limonene, eugenol)

[0064]Unless the purpose of this invention other than the above is spoiled to the lacrimation promotion constituent of this invention, drugs, such as an antibiotic, an antivirotic, an anti-inflammatory agent, an antiallergic agent, vasoconstrictor, a local anesthetic, a painkiller, an intraocular pressure depressant, an immunomodulator, and a vitamin tablet, can be blended, for example. Those examples are shown below.

[0065]Antibiotic : An aminoglycoside system, a quinolone system, a new quinolone system, a macrolide system, A cephem system, sulfa drugs : Sulfamethoxazole, sulfisoxazole, Sulfisomidine, sulfadiazine, sulfadimethoxine, a sulfamethoxypyridazine antivirotic : Famciclovir, A PENSHI clo building, aciclovir, a non-steroid system

anti-inflammatory agent : Indomethacin, Diclofenac, pranoprofen, tiaprofenic acid, tolfenamic acid, Steroidal anti-inflammatory agent : Prednisolone, anti-inflammatory agent:dipotassium glycyrrhizinate, Allantoin, epsilon-aminocaproic acid, berberine chloride, berberine sulfate, Azulene sulfonate sodium, sulfate of zinc, lactic acid zinc, lysozyme chloride, Antiallergic agent : Ketotifen, oxatomide, cetirizine, disodium cromoglycate, Antihistaminic agent : Mequitazine, chlorpheniramine maleate, diphenhydramine hydrochloride, Vasoconstrictor : These salts and local anesthetic:lidocaine hydrochloride, such as naphazoline, tetrahydrozoline, oxymetazoline, phenylephrine, ephedrine, and epinephrine, procaine hydrochloride, dibucaine hydrochloride, anticholinergic drug:belladonna alkaloid. Flutropium bromide, tropicamide, antiinflammatory enzyme preparations : Lysozyme chloride, Serrapeptase, bromelain, miotic:pilocarpine hydrochloride, a crude drug extract : Epimedium, Liquorice, bezoar bovis, a ginseng, a coix seed, an angericae radix, Phycho, cinnamon, a schisandra fruit, a lithospermi radix, perfume and cool-ized agent:menthol, camphor, borneols, eucalyptuses, geraniols, fennels, mentha herbs, anticholinesterase: Neostigmine methylsulfate.

[0066]As vitamins, it is independent, respectively, or they can be used for the pharmaceutical preparation for eye local administration, combining two or more sorts of those derivatives, such as publicly known vitamin, for example, vitamin A, vitamin-C, vitamin-E, and vitamin B₁, B₂, B₆, and B₁₂. As a derivative of vitamin A, as retinol and a derivative of vitamin C, an ascorbic acid salt, As a derivative of vitamin E, as tocopherol succinic acid and a derivative of vitamin B₁, bisibuthiamine, As a derivative of vitamin B₂, hydroxocobalamin etc. can be used as pyridoxine and the salt of pyridoxal, and vitamin B₁₂ as a derivative of flavin adenine dinucleotide and vitamin B₆. The vitamin of others, such as a nicotinic acid salt, a pantothenic acid salt, and biotin, can also be used.

[0067]The desirable loadings of the vitamins in eye drops, Vitamin A and its derivative to the whole lacrimation promotion constituent of this invention 0.1 – 10 w/v%, Are 0.25 – 5 w/v% preferably and vitamin B₁ and its derivative 0.01 – 0.5 w/v%, Are 0.03 – 0.3 w/v% preferably and vitamin B₂ and its derivative 0.005 – 0.3 w/v%, Are 0.01 – 0.2 w/v% preferably and vitamin B₆ and its derivative 0.01 – 0.5 w/v%, Are 0.03 – 0.3 w/v% preferably and vitamin B₁₂ and its derivative 0.000005 – 0.003 w/v%, Are 0.00001 – 0.0015 w/v% preferably and vitamin C and its derivative 0.005 – 0.2 w/v%, it is 0.01 – 0.1 w/v% preferably -- vitamin E and its derivative -- 0.005–0.2 -- it is 0.01 – 0.1 w/v% preferably w/v%. When using nicotinamide, as for the concentration, it is preferred to consider it as 0.01 – 1 w/v%, and it is preferred to consider it as further

0.05 – 0.5 w/v%.

[0068]The neutral salt as the water soluble polymer as the amino acid as an osmoregulating chemical, a nutrient, etc., an osmoregulating chemical, a thickening agent, etc., an osmotic agent, a tear fluid ingredient equalization agent, etc. can be added. As amino acid, epsilon aminocaproic acid, glutamic acid, lysine, histidine, leucine, methionine, phenylalanine, etc. are mentioned, for example. In making the aqueous instillation constituent of this invention contain amino acid, these very thing may be added and they may be added in the form of a salt. As such a salt, sodium glutamate, lysine hydrochloride, a histidine hydrochloride, etc. are mentioned, for example. When using amino acid, as for the concentration, it is preferred to consider it as 0.01 – 1 w/v%, and it is preferred to consider it as further 0.05 – 0.5 w/v%.

[0069]As a water soluble polymer, a polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinyl alcohol, carboxymethyl cellulose, etc. are mentioned, for example. As for the concentration of a water soluble polymer, it is preferred to consider it as 0.1 – 5 w/v%, and it is preferred to consider it as further 0.3 – 3 w/v%.

[0070]As neutral salt, for example Sodium chloride, a calcium chloride, a magnesium chloride, Sodium sulfate, calcium sulfate, magnesium sulfate, sodium nitrate, a calcium nitrate, and a magnesium nitrate are mentioned, and they are sodium chloride, a calcium chloride, a magnesium chloride, and magnesium sulfate especially preferably. As for the concentration of neutral salt, it is preferred to determine, after taking osmotic pressure into consideration.

[0071]A solubilizing agent may be used for the pharmaceutical preparation for eye local administration of this invention. For example, cyclodextrin, a polyvinyl pyrrolidone, caffeine, Propylene glycol, benzyl benzoate, ethanol, tris aminomethane, Mannitol, sodium carbonate, sodium acid citrate, taurine, a nonionic surface active agent, For example, polyoxyethylene sorbitan mono- higher-fatty-acid ester (and) [polyoxy polyoxyethylene sorbitan] Polyethylene glycols, such as polyoxy ethyleneoxy stearic acid triglyceride, Polyoxyethylene hydrogenated castor oil, monooleic acid polyoxyethylene sorbitan, polyoxyethylene monostearyl, polyoxyethylene lauryl ether, decaglyceryl mono- laurate, polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, etc. are mentioned. It is known that the stimulativeness over membrane or a cornea is comparatively weak, and the nonionic surfactant used for ophthalmic solutions etc. is used widely. As for the concentration of a nonionic surfactant, it is preferred to consider it as 0.01 – 10 w/v%, it is preferred to consider it as further 0.05 – 5 w/v%, and it is more preferred to consider it as further 0.1 – 2 w/v%.

Although an anionic surfactant (alkyl sulfate, sodium lauryl sulfate, lauroyl sarcosine sodium) exists in others as a surface-active agent, and these of a dissolution auxiliary operation are strong, since there is stimulation to membrane etc., it is not preferred to use it as eye drops.

[0072]It is preferred to blend a preservative and an antiseptic with the pharmaceutical preparation for eye local administration. As a preservative, for example Phenolic substances, such as phenol, cresol, and a paraoxybenzoic acid, Alcohols, such as chlorobutanol and propylene glycol, benzoic acid, Quarternary ammonium salt, such as acid, such as dehydroacetic acid, or salts of those, a benzalkonium chloride, and benzethonium chloride, a polyethylene oxide content polymers quaternary ammonium compound, a thimerosal, etc. can be mentioned. As for an antiseptic, it is preferred to prepare between 0.0001 w/v% – 5 w/v%, For example, quarternary ammonium salt, such as a benzalkonium chloride, benzethonium chloride, and cetylpyridinium chloride. Methyl parahydroxybenzoate, ethyl p-hydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, P-hydroxybenzoate esters, such as butyl parahydroxybenzoate, benzyl alcohol, Phenethyl alcohol, chlorobutanol, thio mel SARU, a thimerosal, the methylparaben, propylparaben, the disodium edetate, sorbic acid and its salts, sodium dehydroacetate, etc. can be mentioned.

[0073]As described above, since being decomposed by aminopeptidase is known, many of peptide which activates PAR can expect continuation-ization of an effect by using aminopeptidase inhibitor together in in the living body. AMASUTACHIN, AFAMENINA, AFAMENINB, bestatin, etc. are known by aminopeptidase inhibitor, and these compounds may be blended or used together in pharmaceutical preparation. Also when the above-mentioned ingredient is not peptide, the substance which checks inactivation-izing or decomposition of this ingredient can be blended or used together, and the effect of an ingredient can be made to maintain.

[0074]In addition to the lacrimation promotion constituent of this invention, in the dry eye accompanying the lipid dyschylia by meibomian gland dysfunction, a little oils, such as castor oil or a liquid paraffin, can be added.

[0075]Into pharmaceutical preparation, the ingredient currently used for the usual constituent can be used as additives other than the above, and the addition of these ingredients can be made a regular amount in the range which does not bar the effect of this invention. In making the lacrimation promotion constituent of this invention contain an insoluble drug etc., in order to obtain a stable aqueous suspension agent, known art which is indicated to JP,11-29463,A may be used.

[0076]– The lacrimation promotion constituent of pharmaceutical preparation this

invention for contact lenses is applicable also to the eye lotions for contact lenses, the penetrant remover for contact lenses and the conservation liquid for contact lenses, and also a contact lens constituent.

[0077]When using the constituent of this invention as the eye lotions for contact lenses, the penetrant remover for contact lenses, and conservation liquid for contact lenses, it is preferred to blend a surface-active agent. By blending a surface-active agent, the effect of preventing adsorption on the contact lens of a phospholipid like polymer is expectable.

[0078]The kind of surface-active agent Polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymer, Polyoxyethylene polyoxypropylene substitution ethylenediamine, polysorbate 80, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, Although anionic surfactants, such as ampholytic surface active agents, such as nonionic surface active agents, such as polyoxyethylene stearate, and alkylpolyamino ethylglycine, alkylbenzene sulfonates, and alkyl sulfate, are mentioned, the safety to an eye to a nonionic surface active agent is the most preferred. 0.001 to 5% of the quantity of the surface-active agent which can be blended is desirable, and is more desirable. [0.01 to 1% of]

[0079]The ophthalmic solutions for contact lenses, the penetrant remover for contact lenses, and the conservation liquid for contact lenses, The additive agent which can use what has the presentation generally used, and is used for these can be suitably chosen from the additive agents which indicated the above-mentioned pharmaceutical preparation for eye local administration, and can be used. The ophthalmic solutions for contact lenses, the penetrant remover for contact lenses, and the conservation liquid for contact lenses can be manufactured with the same manufacturing method as the above-mentioned pharmaceutical preparation for eye local administration.

[0080]The lacrimation promotion constituent of this invention can also be used as the drugs sustained-release contact lens made to hold and/or adhere to a contact lens. A contact lens can be manufactured using a publicly known material. For example, the charge of water nature elasticity ophthalmic lens material given in JP,9-80358,A, A 2-hydroxyethyl methacrylate system polymer given in JP,9-124715,A, An ophthalmic lens material given in JP,9-189887,A, the collagen gel molded product for ophthalmology given in JP,11-197234,A, the hydrogel lens beforehand covered with the lipid layer given in JP,9-101488,A, etc. can be used. In addition, they may be publicly known materials, such as methacrylic-acid-ester system polymer and an oligo siloxanyl alkyl (meta) acrylate system monomer methacrylic-acid-ester system monomer copolymer. Hard or contact lenses which are manufactured from such publicly known materials and which are generally used, such as a hard cornea type

lens and gel, hydrogel, or a soft type lens, can be used for a contact lens.

[0081]A drugs sustained-release contact lens the lacrimation promotion constituent of this invention, for example JP,8-24325,A, It can also manufacture by making a contact lens contain or making it adhere in accordance with the process of a publicly known drugs sustained-release contact lens given in JP,11-24010,A, JP,10-339857,A, etc. A drugs sustained-release contact lens can be manufactured by preparing the shape of impalpable powder, or a gel drugs sustained release drug, and making this specifically adhere to some contact lenses from the ingredient which activates polymer, such as a polyvinyl pyrrolidone and hyaluronate sodium, and PAR-2. It manufactures by the member which forms a lens front part for a contact lens, and the member which forms a lens rear surface portion, and a drugs sustained-release contact lens can be manufactured by considering it as the shape which has a drugs stores dept. The contact lens of this invention can be manufactured also by manufacture of publicly known drugs sustained-release contact lenses other than these.

[0082]

[Example]Although an example is given to below and this invention is explained to it in more detail, this invention is not limited to these.

[0083]Various peptide which is an ingredient which activates PAR-2 of synthesizing method this invention of example 1 several-kinds peptide was compounded according to the publicly known method (Carpino, L. A. et al., J. Org. Chem., 37, 3404-3409, 1972).

[0084]1.33g (0.17 meq/g) scaling of synthesizing method Fmoc-PAL-PEG-PS-resin (PE bio-systems) of Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH₂ (the array number 1, SLp-NH₂) is carried out, After having added dimethylformamide 10mL to this, neglecting it for 2 to 3 hours and expanding resin, the column for peptide synthesis was filled up. According to a described method, produce the column for peptide synthesis, and Fmoc-L-Leu-OH 283mg (WAKO), Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 519mg (PE bio-systems), Fmoc-L-Gly-OH 238mg (BACHEM), Fmoc-L-Ile-OH 283mg (WAKO), Weighing of Fmoc-L-Leu-OH 283mg (WAKO) and the Fmoc-L-Ser(tBu)-OH 307mg (PE bio-systems) is carried out to a test tube, It added each 380 mg of HATU(s) (0-(7-azabenzotriazol 1-yl)-1, 1 and 3, 3-tetramethyl RONIUMU hexafluorophosphate) (PE bio-systems) to this. The above-mentioned amino acid was arranged sequentially from the C terminal, and it compounded using the peptide synthesis machine PIONEER (PE bio-systems). After carrying out 3 time processings of the compound peptide resin with the mixed solution of a TFA-H₂O-phenol

triisopropyl silane (8.8:0.5:0.5:0.2), resin was filtered, filtrate was recrystallized with ether and rough peptide was obtained. Next, HPLC (A:0.02%TFA ** H₂O, 50% of B:0.02%TFA ** CH₃ CN) was presented with this rough peptide, and it was refined. The obtained fraction was freeze-dried and Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH₂ (array number 1) was obtained.

[0085]Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH () [SLp-OH and] After having carried out 1.00g (0.21 meq/g) scaling of synthesizing method Fmoc-L-Leu-PEG-PS-resin (PE bio-systems) of the array number 2, having added dimethylformamide 10mL to this, neglecting it for 2 to 3 hours and expanding resin, the column for peptide synthesis was filled up. Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 519mg (PE bio-systems), Fmoc-L-Gly-OH 238mg (BACHEM), Fmoc-L-Ile-OH 283mg (Wako Pure Chemical Industries), Weighing of Fmoc-L-Leu-OH 283mg (Wako Pure Chemical Industries) and the Fmoc-L-Ser(tBu)-OH 307mg (PE bio-systems) was carried out to the test tube, and HATU each 380 mg was added to this. The above-mentioned amino acid was arranged sequentially from the C terminal, and it compounded using the peptide synthesis machine PIONEER. Rough peptide was obtained from compound peptide resin with the described method, and HPLC was presented after that and it refined. The obtained fraction was freeze-dried and Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH (array number 2) was obtained.

[0086]the synthesizing method of trans-cinnamoyl Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-ornithine NH₂ (array number 3) -- a publicly known method (Carpino, L. A. et al., and J. Org. Chem..) It compounded according to 37, 3404-3409, and 1972.

[0087]Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-NH₂ (SFp-) [NH₂ and] After having carried out 1.33g (0.17 meq/g) scaling of synthesizing method Fmoc-PAL-PEG-PS-resin (PE bio-systems) of the array number 4, having added dimethylformamide 10mL to this, neglecting it for 2 to 3 hours and expanding resin, the column for peptide synthesis was filled up. Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 519mg (PE bio-systems), Fmoc-L-Leu-OH 283mg (Wako Pure Chemical Industries), Fmoc-L-Leu-OH 283mg (Wako Pure Chemical Industries), Weighing of Fmoc-L-Phe-OH 305mg (Wako Pure Chemical Industries) and the Fmoc-L-Ser(tBu)-OH 307mg (PE bio-systems) was carried out to the test tube, and it added each 380 mg of HATU(s) (PE bio-systems) to this. The above-mentioned amino acid was arranged sequentially from the C terminal, and it compounded using the peptide synthesis machine PIONEER (PE bio-systems). After carrying out 3 time processings of the compound peptide resin with the mixed solution of a TFA-H₂O-phenol triisopropyl silane (8.8:0.5:0.5:0.2), resin was filtered, filtrate was recrystallized with ether and rough peptide was obtained. Next, HPLC (inside of

0.02%TFA and B:50%CH₃ CN in A:H₂O 0.02% TFA) was presented with this rough peptide, and it was refined. The obtained fraction was freeze-dried and Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-NH₂ (array number 4) was obtained.

[0088]The column for peptide synthesis is produced according to the synthesizing method described method of Leu-Arg-Gly-Ile-Leu-Ser-NH₂ (the array number 5, LRp-NH₂), Fmoc-L-Ser(tBu)-OH 307mg (PE bio-systems), Fmoc-L-Leu-OH 283mg (WAKO) and Fmoc-L-Ile-OH 283mg (WAKO), Weighing of Fmoc-L-Gly-OH 238mg (BACHEM), Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 519mg (PE bio-systems), and the Fmoc-L-Leu-OH 283mg (WAKO) was carried out to the test tube, and HATU each 380 mg was added to this. The above-mentioned amino acid was arranged sequentially from the C terminal, and it compounded using the peptide synthesis machine PIONEER. Rough peptide was obtained by the method which described compound peptide resin above, and HPLC was presented after that and it refined. The obtained fraction was freeze-dried and Leu-Arg-Gly-Ile-Leu-Ser-NH₂ (array number 5) was obtained.

[0089]The 6-week old Wistar system male rat was used for the example 2 use animal experiment. The experiment was presented with each animal after preliminary breeding for one week under the room temperature of 23**2 **, 50**5% of humidity, and the environment of the light-and-darkness cycle (light period: from 0700 to 1900) of 12 hours. Water and a cubed diet were made to take in freely during the preliminary breeding period and the experimental period. All the numbers of examples used for Examples 3-4 are 4, and showed the result according to the average value ** standard error. The test of significance was performed by multiple comparison assay of Tukey.

[0090]The influence of PAR-2 agonist peptide on the rat lacrimation in example 3 in vivo was considered (drawing 1). Measurement of the amount of rat tear fluid was performed according to method (Iga, Y. et al .. and Jpn. J. Pharmacol., 78, 373-80, 1998) of Iga and others. That is, the rat was anesthetized by pentobarbital (50 mg/kg intraperitoneal injection), and the Homo sapiens lacrimation functional test paper and the SHIRUNARU test paper (SHOWA YAKUHI KAKO business incorporated company) which carried out the fragment to width 2 mm were inserted in the rat palpebra inferior. The test paper was removed after fixed time lapse, and the length to which the test paper is damp was measured using slide calipers. Measurement of the amount of tear fluid was performed 10 minutes afterward [after / 1, 2, 4, and 68 / administering a solvent or PAR related peptide intravenously]. When 5micromol/kg of SLp-NH₂ which is PAR-2 agonist peptide was administered intravenously to the rat,

sthenia of the remarkable lacrimation with a peak of the 1-minute back of administration was observed. From what being decomposed by aminopeptidase is known for (Godin, D. et al., Eur. J. Pharmacol., 253, 225-30-1994), many of PAR-2 agonist peptide. The combined effect of AMASUTACHIN which is aminopeptidase inhibitor to a rat lacrimation sthenia operation of SLP-NH₂ was examined.

AMASUTACHIN (peptide **) was administered intravenously to one quota of SLP-NH₂ administration by 2.5micromol/kg. As a result, sthenia of the remarkable lacrimation with a peak of 1 minute was observed like independent administration of SLP-NH₂. However, the operation is continuous compared with the time of SLP-NH₂ independent administration, and sthenia of significant lacrimation was observed compared with independent administration of SLP-NH₂ the administration 8 and 10 minutes afterward.

[0091]The dose-dependency of the rat lacrimation sthenia operation by PAR-2 agonist peptide in example 4 in vivo was examined (drawing 2). Measurement of the amount of tear fluid was performed like Example 3. SLP-NH₂ accelerated rat lacrimation on the dosage dependence target in the dosage of 1-5micromol/kg. On the other hand, LRP-NH₂ which is control peptide did not affect rat lacrimation in 5 micro mol/kg, but was the amount of lacrimation comparable as the lacrimation of a solvent administration group.

[0092]in the following examples -- a law -- the presentation of the constituent of this invention manufactured in accordance with the method is shown.

[0093]Example 5 tablet [Table 1]

[0094]Example 6 tablet [Table 2]

[0095]Example 7 capsule [Table 3]

[0096]Example 8 capsule [Table 4]

[0097]Example 9 injections [Table 5]

[0098]example 10 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 6]

[0099]example 11 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 7]

[0100]example 12 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 8]

[0101]example 13 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 9]

[0102]Example 14 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 10]

[0103]Example 15 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 11]

[0104]Example 16 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 12]

[0105]Example 17 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 13]

[0106]Example 18 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 14]

[0107]Example 19 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 15]

[0108]Example 20 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 16]

[0109]Example 21 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 17]

[0110]Example 22 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 18]

[0111]Example 23 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 19]

[0112]Example 24 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 20]

[0113]Example 25 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 21]

[0114]Example 26 ophthalmic solutions (aqueous eye drop)
[Table 22]

[0115]Example 27 ophthalmic solutions (aqueous suspension ophthalmic solutions)
[Table 23]

[0116]Example 28 ophthalmic solutions (at the time [Business] dissolved type aqueous eye drop)

[Lyophilized products] [Table 24]

[0117][Solution] [Table 25]

[0118]Example 29 ophthalmic solutions (oily ophthalmic solutions)

[Table 26]

[0119]example 30 ophthalmic solutions (ophthalmic solutions for contact lenses)

[Table 27]

[0120]example 31 ophthalmic solutions (ophthalmic solutions for contact lenses)

[Table 28]

[0121]example 32 ophthalmic solutions (ophthalmic solutions for contact lenses)

[Table 29]

[0122]example 33 ophthalmic solutions (ophthalmic solutions for contact lenses)

[Table 30]

[0123]Example 34 ophthalmic ointments [Table 31]

[0124]Example 35 ophthalmic ointments [Table 32]

[0125]Example 36 ophthalmic ointments [Table 33]

[0126]Example 37 ophthalmic ointments [Table 34]

[0127]The inflow in example 38 eye, and a detergent [Table 35]

[0128]

[Effect of the Invention]The lacrimation promotion constituent of this invention has the outstanding lacrimation promotion operation, and serves as an outstanding remedy to the dry eye due to the depression of the side effects of drugs, a disease, or lacrimation, etc. Thereby, the paropsis, asthenopia and displeasure, such as eye desiccation, cornea congestion, foreign body sensation, itching paraesthesia, etc. accompanying dry eye, the urtication, etc. can also be treated or prevented. The lacrimation promotion constituent of this invention is a thing applicable also to the eye lotions for contact lenses, the penetrant remover for contact lenses and the conservation liquid for contact lenses, and also a contact lens constituent.

[0129]Array table free text SEQ ID NO:1Designed peptide having PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is amidated. SEQ ID NO:2Designed peptide having PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is hydroxylated. SEQ ID NO:3Designed peptide having PAR-2 agonist activity. Xaa at 1 is trans-cinnamoyl-Leu. Xaa at 6 is Orn.The C- terminal amino acid. residue is amidated.SEQ. ID NO:4Designed peptide. having PAR-1 and PAR-2. agonist. activity. The C-terminalamino acid residue is amidated.SEQ ID NO:5Designed control peptide. The C-terminal amino acid residue is amidated. [0130]

[Layout Table]

SEQUENCE LISTING<110> Fuso Pharmaceutical Industries Ltd.<120> Composition for tear salivation< 130> 169165<160> 5<210> 1<211> 6<212> PRT<213> Artificial Sequence< 220><221> AMIDATION<222> 6<223> Designed peptide having PAR-2 agonist activity.The C-terminal amino acid residue is amidated.<400> 1 Ser Leu Ile Gly Arg Leu 1 5 <210> 2<211> 6 <212> PRT<213> Artificial Sequence<220><221> MOD RES<222> 6<223>Designed peptide having PAR-2 agonist activity. The C- terminal amino acid residue is hydroxylated. -- < 400> 2Ser Leu Ile Gly Arg Leu 1 5<210> 3<211> 6<212> PRT<213> Artificial Sequence< 220><221> MOD_RES<222> 1<221> MOD_RES<222> 6<221> AMIDATION<222>6<223> Designed peptide having PAR-2 agonist activity. Xaa. at 1 is trans-cinnamoyl-Leu. Xaa at 6 is Orn.The C-terminal

amino acid residue is amidated. <400> 3Xaa Ile Gly Arg Leu Xaa 1 5<210> 4< 211>
5<212> PRT<213> Artificial Sequence<220><221> AMIDATION<222> 5< 223>
Designed peptide having PAR-1 and PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino
acid residue is amidated. <400> 4Ser Phe Leu Leu Arg 1 5<210> 5<211> 6<212>
PRT<213> Artificial Sequence< 220><221> AMIDATION<222> 6<223> Designed
control peptide. The C-terminal amino acid residue is amidated. <400> 5 Leu-Arg-Gly.
-Ile-Leu-Ser 1 5

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-181208

(P2001-181208A)

(43) 公開日 平成13年7月3日(2001.7.3)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード*(参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	2 H 0 0 6
A 6 1 F 9/00	5 8 0	A 6 1 F 9/00	4 B 0 5 0
A 6 1 K 9/06		A 6 1 K 9/06	4 C 0 7 6
9/08		9/08	4 C 0 8 4
9/10		9/10	4 H 0 4 5

審査請求 有 請求項の数17 O L (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-369996

(22) 出願日 平成11年12月27日(1999.12.27)

(71) 出願人 000238201

扶桑薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町1丁目7番10号

(72) 発明者 荒木 宏昌

奈良県大和郡山市藤原町1-12

(72) 発明者 川畑 篤史

奈良県大和高田市日之出町16-33-204

(72) 発明者 田中 修一

大阪府泉南郡田尻町大字吉見620-25

(72) 発明者 河合 健蔵

大阪府松原市西大塚2-466-180

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 稔 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 涙液分泌促進組成物

(57) 【要約】

【課題】 従来の涙液成分の補充療法ではなく、涙液分泌促進療法において、安全で効果的に用いることのできる涙液分泌組成物を提供する。

【解決手段】 PAR-2を活性化させる成分を含むことを特徴とする涙液分泌促進組成物、および、該組成物を保持および/または含有するコンタクトレンズ。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 PAR-2 を活性化させる成分を含むことを特徴とする涙液分泌促進組成物。

【請求項 2】 成分がペプチドである請求項 1 記載の涙液分泌促進組成物。

【請求項 3】 ペプチドが、Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH₂（配列番号 1）、Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH（配列番号 2）および trans-シンナモイル-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-オルニチン-NH₂（配列番号 3）から成る群より選択される配列を含むペプチドであることを特徴とする請求項 2 記載の涙液分泌促進組成物。

【請求項 4】 成分がタンパク質である請求項 1 記載の涙液分泌促進組成物。

【請求項 5】 タンパク質がトリプシンおよび／またはトリプターゼである請求項 4 記載の涙液分泌促進組成物。

【請求項 6】 成分の失活化または分解を阻害する物質を併用および／または配合することを特徴とする請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の涙液分泌促進組成物。

【請求項 7】 物質がペプチダーゼインヒビターであることを特徴とする請求項 6 記載の涙液分泌促進組成物。

【請求項 8】 ペプチダーゼインヒビターがアマスチンであることを特徴とする請求項 7 記載の涙液分泌促進組成物。

【請求項 9】 DDS 製剤化されていることを特徴とする請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の涙液分泌促進組成物。

【請求項 10】 経皮吸収製剤化されていることを特徴とする請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の涙液分泌促進組成物。

【請求項 11】 眼科用組成物であることを特徴とする請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の涙液分泌促進組成物。

【請求項 12】 眼科用組成物が洗眼剤、点眼剤、眼軟膏剤または眼用ゲル剤の形態であることを特徴とする請求項 11 記載の涙液分泌促進組成物。

【請求項 13】 眼科用組成物がコンタクトレンズ用点眼剤、コンタクトレンズ用保存液、またはコンタクトレンズ用洗浄液の形態であることを特徴とする請求項 11 記載の涙液分泌促進組成物。

【請求項 14】 請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の涙液分泌促進組成物を保持および／または含有することを特徴とするコンタクトレンズ。

【請求項 15】 請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の涙液分泌促進組成物を持続的に放出するように、保持および／または含有することを特徴とする請求項 14 記載のコンタクトレンズ。

【請求項 16】 請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の涙液分泌促進組成物を含むことを特徴とする眼疾患治療剤または予防剤。

【請求項 17】 眼疾患が、ドライアイ、角膜上皮剥離、角膜炎、角膜潰瘍または結膜炎であることを特徴とする請求項 16 記載の眼疾患治療剤または予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、涙液分泌減少に伴う眼疾患、すなわち、乾燥眼（ドライアイ）、角膜上皮剥離、角膜炎、角膜潰瘍、結膜炎等を治療および／または予防するための涙液分泌促進組成物に関する。さらには、該涙液分泌促進組成物を含有する、DDS（ドラッグデリバリーシステム）製剤、経皮吸収製剤、局所眼用剤（点眼剤、眼軟膏等）およびコンタクトレンズ用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、コンタクトレンズの普及や VDT 作業の増加と共にドライアイ患者が増加している。ドライアイは、眼乾燥、角膜充血、異物感および掻痒感等の症状を呈し、主として涙液の分泌量低下により角膜障害をきたす疾患である。また、ドライアイは重度になると視力障害や眼精疲労も引き起こすと言われている。

【0003】涙液の分泌量低下の原因として、ライリー・デイ（Riley-day）症候群、シャイ・ダラガー（Shy-Drager）症候群、シェーグレン（Sjogren）症候群、サルコイドーシス、アミロイドーシス、放射線照射治療の後遺症、兔眼症、ビタミン A 欠乏症、スティーブンス・ジョンソン（Stevens-Johnson）症候群、眼類天疱瘡、眼瞼縁炎、マイボーム腺炎、眼内手術の後遺症、コンタクトレンズ障害、糖尿病性角膜上皮症、VDT 作業あるいは長時間にわたる運転等が考えられている。

【0004】涙液は眼球と大気が接する境界部に存在し、眼球の最外層を覆う厚さ約 7 μm の薄い液層である。涙液は、外側から油層・水層・ムチン層の 3 層構造を有しており、各層とも眼球の乾燥防止に重要な役割を担っている。涙液の厚さの大部分を占める水層は、油層とムチン層の間に存在することにより水層の減少を防止し、眼球の湿潤性を維持している。油層は、主にマイボーム腺と呼ばれる瞼の周りに存在する腺から産生され、水層全体を覆うことにより水分蒸発を防止している。ゆえに、マイボーム腺炎により油層の産生が低下すると水層が蒸発しやすくなり、ドライアイの症状を呈することとなる。ムチン層は疎水性である角膜上皮の表面を覆うことにより親水性に変え、水層を角膜上皮の表面に保持する機能を有している。

【0005】涙液はドライアイ防止のみならず様々な機能を有している。涙液が有するその他の機能としては、例えば、角膜と結膜の保護、静菌作用、細菌・真菌およびウイルス等からの感染防御、角膜への酸素や種々の栄養の供給と炭酸ガスや代謝産物の除去、角膜や結膜に障害が加わった場合の障害性刺激の希釈と除去、創傷治癒に關与する上皮成長因子等の液性成分やフィブロンクチ

ン等の血液成分の障害部位への運搬、角膜や結膜上皮細胞の保持および創傷治癒の調節等がある。

【0006】現在、涙液分泌減少を治療することを目的として、様々な人工涙液型点眼剤が市販されている。しかしながら、これらの多くは無機塩類や金属キレート剤を含んだ製剤で涙液補充を目的として使用されており、涙液の減少に伴う眼の乾燥感の解消には一時的には有用であるが、涙液の分泌量自体には変化を及ぼさないため効果に持続性がない。また、ドライアイによるコンタクトレンズ装着時の異物感や痒み、眼の灼熱感等の不快感を持続的に除去させるのは困難である。さらに、マイボーム腺での油層の産生量が少ない人が点眼回数を増加させると、油層およびムチン層が洗い流されることにより、眼の乾燥感がさらに強くなる。これは、涙液の分泌量自体を増加させる涙液分泌促進療法ではなく、涙液成分の補充療法を行っているという問題に帰一する。

【0007】公知の涙液分泌促進療法として、ピロカルピン等のムスカリン性薬物による涙液分泌刺激剤を使用する方法があるが、副作用の問題等により満足のいく製剤ではなかった。ゆえに、眼科医およびドライアイ患者は、効果としては一時的であることを知りながら涙液補充療法を採らざるを得なかった。

【0008】上記したように、眼科医およびドライアイ患者からは、従来の涙液成分の補充療法ではなく、涙液分泌促進療法において、安全で効果的に用いることのできる涙液分泌促進組成物の開発が望まれていた。

【0009】一方、PAR (Protease-activated receptor) は7回膜貫通型のG蛋白共役受容体に属し、プロテアーゼによって活性化される受容体であることが知られている (Hollenberg, M.D., Trends Pharmacol. Sci., 17, 3-6, 1996; Hollenberg, M.D.; Trends Pharmacol. Sci., 20, 271-273, 1999)。PARはプロテアーゼにより細胞外ドメインのある特定のN末端部位で切断され、新しいN末端を露出させる。新たに露出したN末端が鎖状リガンドとなって自身の活性部位に結合することにより、受容体の活性化が起こるものと考えられている (Hollenberg, M.D., Trends Pharmacol. Sci., 17, 3-6, 1996; Hollenberg, M.D., Trends Pharmacol. Sci., 20, 271-273, 1999; Vu, T.K. et al., Cell, 64, 1057-68, 1991)。

【0010】PARにはPAR-1、PAR-2、PAR-3およびPAR-4のサブタイプが存在し、それぞれ機能が異なることが報告されている。PAR-1、PAR-3およびPAR-4はトロンビンによって活性化され (Vu, T. K. et al., Cell, 64, 1057-1063, 1991; Hollenberg, M.D., Trends Pharmacol. Sci., 17, 3-6, 1996; Ishihara, H. et al., Nature, 386, 502-6, 1997; Kahn, M. L. et al., Nature, 394, 690-4, 1998; Xu, W. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 6642-6, 1998)、PAR-2はトリプシン (Nysted

t, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 9208-12, 1994; Molino, M. et al., J. Biol. Chem., 272, 6011-7, 1997) およびトリプターゼ (Molino, M. et al., J. Biol. Chem., 272, 6011-7, 1997; Fox, M. T. et al., FEBS Lett, 417, 267-9, 1997) によって活性化されることが判明している。

【0011】PAR-1 (Vu, T.K. et al., Cell, 64, 1057-1063, 1991)、PAR-2 (Nystedt, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 9208-12, 1994)、PAR-3 (Ishihara, H. et al., Nature, 386, 502-6, 1997) およびPAR-4 (Kahn, M. L. et al., Nature, 394, 690-4, 1998; Xu, W. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 6642-6, 1998) のアミノ酸配列上での切断部位が知られており、PAR-1、PAR-2およびPAR-4に関しては、切断部位の活性アミノ酸配列に基づいて合成した5〜6個のアミノ酸からなる合成ペプチドを外来性に与えることにより、これらの受容体が活性化されることも知られている (Vu, T.K. et al., Cell, 64, 1057-68, 1991; Nystedt, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 9208-12, 1994; Ishihara, H. et al., Nature, 386, 502-6, 1997; Kahn, M. L. et al., Nature, 394, 690-4, 1998; Xu, W. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 6642-6, 1998; Dery, O. et al., Am. J. Physiol., 274, C1429-52, 1998)。

【0012】PAR-2を介する細胞内シグナルの1つとして、イノシトール1, 4, 5-トリリン酸 (IP3) およびプロテインキナーゼC系の活性化が知られている (Hollenberg, M.D., Trends Pharmacol. Sci., 20, 271-273, 1999; Dery, O. et al., Am. J. Physiol., 274, C1429-52, 1998; Zheng, X. L. et al., J Pharmacol Exp Ther, 285, 325-34, 1998)。

【0013】PAR-2に関しては、炎症反応 (Cirono, G. et al., J. Exp. Med., 183, 821-827, 1996; Kawabata, A et al., Br. J. Pharmacol., 125, 419-422, 1998)、胃血管および気管の収縮および弛緩作用 (Saffedine, M. et al., Br. J. Pharmacol., 118, 521-531, 1996; Moffatt, J. D. et al., Br. J. Pharmacol., 125, 591-594, 1998; Cocks, T. M. et al., Nature, 398, 156-160, 1999; Hollenberg, M. D. et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 75, 832-884, 1997) が報告されている。また、PAR-2は前立腺、小腸、結腸、肝臓、腎臓および膵臓での発現が報告されている (Stephan, K. B. et al., Biochem. J., 341, 1009-1016, 1996)。しかし、PAR-2の涙液分泌に関する報告は現在までに存在せず、本発明者らによって初めてPAR-2を活性化させる成分 (すなわち、アゴニスト) が涙液分泌促進作用を有することが証明されたのである。

【0014】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記従来技術に鑑みて行われたものであり、本発明の目的は、安全で効果的な涙液分泌促進組成物を提供することである。すなわち、本発明は、従来の涙液成分の補充を目的とした人工涙液型点眼剤、ムスカリン性薬物による涙液分泌刺激剤等による副作用の問題を解決できる、新たな涙液分泌促進作用を有する組成物を適用することを目的とする。

【0015】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、涙液分泌促進組成物として好ましい薬剤を開発すべく研究を行い、涙液分泌がPAR-2を活性化させる成分により惹起されることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、(1) PAR-2受容体を活性化させる成分を含むことを特徴とする涙液分泌促進組成物、(2)成分がペプチドである(1)記載の涙液分泌促進組成物、(3)ペプチドが、Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH₂(配列番号1)、Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH(配列番号2)およびtrans-シンナモイル-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-オルニチン-NH₂(配列番号3)から成る群より選択される配列を含むペプチドであることを特徴とする(2)記載の涙液分泌促進組成物、(4)成分がタンパク質である(1)記載の涙液分泌促進組成物、(5)タンパク質がトリプシンおよび/またはトリプターゼである(4)記載の涙液分泌促進組成物、(6)成分の失活化または分解を阻害する物質を併用および/または配合することを特徴とする(1)～(5)のいずれか1つに記載の涙液分泌促進組成物、(7)物質がペプチダーゼインヒビターであることを特徴とする(6)記載の涙液分泌促進組成物、(8)ペプチダーゼインヒビターがアマスタチンであることを特徴とする(7)の涙液分泌促進組成物、(9)DDS製剤化されていることを特徴とする(1)～(8)のいずれか1つに記載の涙液分泌促進組成物、(10)経皮吸収製剤化されていることを特徴とする(1)～(9)のいずれか1つに記載の涙液分泌促進組成物、(11)眼科用組成物であることを特徴とする(1)～(9)のいずれか1つに記載の涙液分泌促進組成物、(12)眼科用組成物が洗眼剤、点眼剤、眼軟膏剤または眼用ゲル剤の形態であることを特徴とする(11)記載の涙液分泌促進組成物、(13)眼科用組成物がコンタクトレンズ用点眼剤、コンタクトレンズ用保存液、またはコンタクトレンズ用洗浄液の形態であることを特徴とする(11)記載の涙液分泌促進組成物、(14)(1)～(8)のいずれか1つに記載の涙液分泌促進組成物を保持および/または含有することを特徴とするコンタクトレンズ、(15)(1)～(8)のいずれか1つに記載の涙液分泌促進組成物を持続的に放出するように、保持および/または含有することを特徴とする(14)記載のコンタクトレンズ、(16)(1)～(8)のいずれか1つに記載の涙液分泌促進組成物を

含むことを特徴とする眼疾患治療剤または予防剤、(17)眼疾患が、ドライアイ、角膜上皮剥離、角膜炎、角膜潰瘍または結膜炎であることを特徴とする(16)記載の眼疾患治療剤または予防剤、を提供するものである。

【0016】

【発明の実施の形態】「PAR-2を活性化させる成分」は、PAR-2を活性化する能力を有する、いずれかの天然に存在するかまたは人工的に合成された物質をいい、例えば、ペプチド、タンパク質、他の化合物などを包含する。詳細には、PAR-2を活性化させる成分としては、例えば、天然のPAR-2活性化タンパク質であるトリプシンおよびトリプターゼ、既に報告されているヒトPAR-1アミノ酸配列(Vu, T. K. et al., Cell, 64(6), 1057-1068, 1991)に基づいて合成され、ヒトPAR-1に対しアゴニスト作用を有し(Hollenberg, M. D., Molec. Pharmacol., 43, 921-930, 1993)、かつPAR-2に対し弱いアゴニスト作用を有することが知られているSer-Phe-Leu-Leu-Arg-NH₂ペプチド(配列番号4)(以下、「SFp-NH₂」という。)(Kawabata, A. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 288, 358-70, 1999)、ラットPAR-2のアミノ酸配列(Saifeddine, M. et al., Br. J. Pharmacol., 118(3), 521-530, 1996)より、ラットPAR-2に対しアゴニスト作用を有するSer-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH₂ペプチド(配列番号1)(以下、「SLp-NH₂」という。)(Hollenberg, M. D., Trends Pharmacol. Sci., 17, 3-6, 1996; Nystedt, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 9208-12, 1994)、SLp-NH₂のC末端がアミド化されていないSer-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OHペプチド(配列番号2)(以下、「SLp-OH」いう。)およびPAR-2を特異的に活性化することが報告されているtrans-シンナモイル-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-オルニチン-NH₂ペプチド(配列番号3)(以下、「tcLp-NH₂」いう。)(Hollenberg, M. D. et al., Can J Physiol Pharmacol, 75, 832-41, 1997)等が挙げられる。さらに、PAR-2に対する抗体またはそのフラグメントも、PAR-2を特異的に活性化するタンパク質またはペプチドとなる可能性がある。

【0017】種々の物質を、いずれかの公知の方法に従ってPAR-2を活性化する能力についてスクリーニングすることによって、PAR-2を活性化する成分を得てもよい。例えば、PAR-2と試験物質との相互作用を、放射性同位元素での標識または表面プラズモン共鳴などを使用して直接的に検出することによって、PAR-2と結合する物質をスクリーニングすることができ、PAR-2を発現する細胞または組織におけるPAR-2の活性化によって引き起こされる生物学的活性を指標として、PAR-2を介するシグナル伝達を誘導する物質をスクリーニングしてもよい。さらに、下記の涙

液量の測定方法を使用して、涙液分泌促進作用を示す物質をスクリーニングすることができる。PAR-2の活性化についてのアッセイは、例えば、Hollenberg, M. D., Can. J. Physiol. Pharmacol., 75, 832-841, 1997 および Kawabata, A., J. Pharmacol. Exp. Ther., 288, 358-370, 1999に記載されている。受容体に結合してこれに作用する物質（すなわち、アゴニスト）についてのスクリーニング方法は当該分野において周知である（例えば、Hollenberg, M. D., Trends Pharmacol. Sci., 20, 271-273, 1999, Dery, O., Am. J. Physiol., 274, C1429-C1452, 1998, Kawabata, A., J. Pharmacol. Exp. Ther., 288, 358-370, 1990を参照のこと）。

【0018】ここで用いる「ペプチド」なる用語は、オリゴペプチドおよび比較的短いポリペプチドをいう。ペプチドは、例えば2〜40のアミノ酸残基、好ましくは3〜20アミノ酸残基、より好ましくは5〜15アミノ酸残基を含む。ペプチドは天然に存在するものであってもよく、または化学的に合成されたものであってもよい。ペプチドは、例えば、Carpino, L. A. et al., J. Org. Chem., 37, 3404-3409, 1972に記載されるような公知の方法に従って合成することができる。ペプチドを組換えDNA技術を使用して製造することも可能である。さらに、ペプチドは修飾または非天然アミノ酸残基を含んでいてもよい。

【0019】涙液量は、例えばラットを用いる伊賀らの方法(Iga, Y. et al., Jpn. J. Pharmacol., 78, 373-80, 1998)などの公知の方法にしたがって、測定することができる。詳細には、ラットをペントバルビタール(50mg/kg腹腔内投与)で麻酔し、幅2mmに細切したヒト涙液分泌機能検査紙、シルナル試験紙(昭和薬品化工業株式会社)をラット下眼瞼に挿入する。一定時間経過後、試験紙を取り去り、試験紙のぬれている長さを、ノギスを用いて測定する。試験物質を投与した際に、統計学的に有意な涙液分泌量の増加が観察されれば、その物質は涙液分泌促進作用を有するといえる。

【0020】本発明の涙液分泌促進組成物は、PAR-2を活性化させる成分を含む組成物であり、ドライアイ、角膜上皮剥離、角膜炎、角膜潰瘍または結膜炎などの、涙液分泌を促進することにより、治療または予防することが可能な眼疾患の治療剤または予防剤として有用である。治療剤または予防剤として用いる場合、本発明の涙液分泌促進組成物を、そのままあるいは水に希釈する等の各種処理を施して使用することができ、また、医薬品、医薬部外品、特に点眼用組成物および経皮吸収製剤等に配合して使用することができる。涙液分泌促進剤の配合量は製品に応じて適宜選択されるところではあるが、通常全身投与製剤の場合には、0.001〜50重量%、特に0.01〜10重量%とすることができ、0.001%より少ないと満足する涙液分泌促進作用が認められない可能性があり、また、50%を越えると製

品そのものの安定性や香味等の特性が損なわれる可能性がある。

【0021】本発明の涙液分泌促進組成物に含まれるPAR-2を活性化する成分は、薬剤学的に許容される塩として製剤中に含有されていてもよい。薬剤学的に許容される塩としては、例えば無機塩基、有機塩基等の塩基との塩、無機酸、有機酸、塩基性または酸性アミノ酸などの酸付加塩等が挙げられる。無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、アルミニウム、アンモニウム等が挙げられる。有機塩基としては、例えば、エタノールアミン等の第一級アミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等の第二級アミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、トリエタノールアミン等の第三級アミン等が挙げられる。無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等が挙げられる。有機酸としては、例えば、ギ酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、安息香酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。塩基性アミノ酸としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等が挙げられる。酸性アミノ酸としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等が挙げられる。

【0022】また、ペプチドおよびタンパク質は生体に存在するペプチダーゼにより分解されることから、PAR-2を活性化させる成分としてペプチドまたはタンパク質を用いる場合、ペプチダーゼインヒビターであるアマスチン等の薬物と併用あるいは配合することにより、PAR-2を活性化する作用の持続性を高めることができる。上記成分がペプチドでない場合、当業者は適切に、この成分を失活化または分解する物質を同定し、これを阻害する物質を選択し、これを併用あるいは配合できる。

【0023】本発明の医薬組成物の投与方法として、経口投与、眼局所投与、静脈内投与、経粘膜投与、経皮投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸内投与等が適宜選択でき、その投与方法に応じて、種々の製剤として用いることができる。以下に、各製剤について記載するが、本発明において用いられる剤型はこれらに限定されるものではなく、医薬製剤の分野において通常用いられる各種製剤として用いることができる。

【0024】・全身投与製剤

涙液分泌低下の治療薬として用いる場合には、PAR-2を活性化させる成分の経口投与量は、3mg/kg〜300mg/kgの範囲が好ましく、より好ましくは10mg/kg〜100mg/kgである。全身投与を行う場合、特に静脈内投与の場合には老若男女または体型

等により変動があるが、有効血中濃度が $2\mu\text{g}/\text{mL}$ ～ $200\mu\text{g}/\text{mL}$ 、より好ましくは $5\mu\text{g}/\text{mL}$ ～ $100\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲となるように投与すべきである。

【0025】経口投与を行う場合の剤型として、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、錠剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤およびシロップ剤等があり、適宜選択することができる。また、それら製剤について徐放化、安定化、易崩壊化、難崩壊化、腸溶性化、易吸収化等の修飾を目的に応じて施すことができる。また、口腔内投与を行う場合の剤型として、咀嚼剤、舌下剤、バツカル剤、トローチ剤、軟膏剤、貼布剤、液剤等があり、適宜選択することができる。また、それら製剤について徐放化、安定化、易崩壊化、難崩壊化、腸溶性化、易吸収化等の修飾を施すことができる。

【0026】上記の各剤型について、公知のドラッグデリバリーシステム(DDS)の技術を採用することができる。本明細書に言うDDS製剤とは、徐放化製剤、局所適用製剤(トローチ、バツカル錠、舌下錠等)、薬物放出制御製剤、腸溶性製剤および胃溶性製剤等、投与経路、バイオアベイラビリティ、副作用等を勘案した上で、最適の製剤形態にした製剤を言う。

【0027】DDSの構成要素には基本的に薬物、薬物放出モジュール、被膜および治療プログラムがあり、各々の構成要素について、特に放出を停止させた時に速やかに血中濃度が低下する半減期の短い薬物が好ましく、投与部位の生体組織と反応しない被膜が好ましく、さらに、設定された期間において最良の薬物濃度を維持する治療プログラムを有するのが好ましい。薬物放出モジュールは、基本的に薬物貯蔵庫、放出制御部、エネルギー源および放出孔または放出表面を有している。これら基本的構成要素は全て揃っている必要はなく、適宜追加あるいは削除等を行い、最良の形態を選択することができる。

【0028】DDSに使用できる材料としては、高分子、シクロデキストリン誘導体、レシチン等がある。高分子には不溶性高分子(シリコーン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エチレン・ビニルアルコール共重合体、エチルセルロース、セルロースアセテート等)、水溶性高分子およびヒドロキシルゲル形成高分子(ポリアクリルアミド、ポリヒドロキシエチルメタクリレート架橋体、ポリアクリル架橋体、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキッド、水溶性セルロース誘導体、架橋ポリキサマー、キチン、キトサン等)、徐溶解性高分子(エチルセルロース、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体の部分エステル等)、胃溶性高分子(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースナトリウム、マクロゴール、ポリビニルピロリドン、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチルコポリマー等)、腸溶性高分子(ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレー

ト、酢酸フタルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、アクリル酸系ポリマー等)、生分解性高分子(熱凝固または架橋アルブミン、架橋ゼラチン、コラーゲン、フィブリン、ポリシアノアクリレート、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリβヒドロキシ酢酸、ポリカプロラクトン等)があり、剤型によって適宜選択することができる。

【0029】特に、シリコーン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、エチレン・ビニルアルコール共重合体、メチルビニルエーテル・無水マレインサン共重合体の部分エステルは、薬物の放出制御に使用でき、セルロースアセテートは浸透圧ポンプの材料として使用でき、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースは徐放性製剤の膜素材として使用でき、ポリアクリル架橋体は口腔粘膜あるいは眼粘膜付着剤として使用できる。

【0030】また、製剤中にはその剤形(経口投与剤、注射剤、座剤、経皮吸収製剤等の公知の剤形)に応じて、溶剤、賦形剤、コーティング剤、基剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、溶解補助剤、懸濁化剤、粘稠剤、乳化剤、安定剤、緩衝剤、等張化剤、無痛化剤、保存剤、矯味剤、芳香剤、着色剤等の添加剤を加えて製造することができる。

【0031】これらの各添加剤について、それぞれ具体例を挙げて例示するが、これらに特に限定されるものではない。

溶剤：精製水、注射用水、生理食塩水、ラッカセイ油、エタノール、グリセリン、

賦形剤：デンプン類、乳糖、ブドウ糖、白糖、結晶セルロース、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、タルク、酸化チタン、トレハロース、キシリトール、コーティング剤：白糖、ゼラチン、酢酸フタル酸セルロースおよび上記した高分子、

基剤：ワセリン、植物油、マクロゴール、水中油型乳剤性基剤、油中水型乳剤性基剤、

結合剤：デンプンおよびその誘導体、セルロースおよびその誘導体、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、トラガント、アラビアゴム等の天然高分子化合物、ポリビニルピロリドン等の合成高分子化合物、デキストリン、ヒドロキシプロピルスターチ、

滑沢剤：ステアリン酸およびその塩類、タルク、ワックス類、コムギデンプン、マクロゴール、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、

崩壊剤：デンプンおよびその誘導体、寒天、ゼラチン末、炭酸水素ナトリウム、セルロースおよびその誘導体、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースおよびその塩類ならびにその架橋体、低置換型ヒドロキシプロピルセルロース、

溶解補助剤：シクロデキストリン、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、

懸濁化剤：アラビアゴム、トラガント、アルギン酸ナトリウム、モノステアリン酸アルミニウム、クエン酸、各種界面活性剤、

粘稠剤：カルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ホドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、トラガント、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、

乳化剤：アラビアゴム、コレステロール、トラガント、メチルセルロース、各種界面活性剤、レシチン、

安定剤：亜硫酸水素ナトリウム、アスコルビン酸、トコフェロール、キレート剤、不活性ガス、還元性物質、

緩衝剤：リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、ホウ酸、

等張化剤：塩化ナトリウム、ブドウ糖、

無痛化剤：塩酸プロカイン、リドカイン、ベンジルアルコール、

保存剤：安息香酸およびその塩類、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、逆性石けん、ベンジルアルコール、フェノール、チロメサル、

矯味剤：白糖、サッカリン、カンゾウエキス、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、

芳香剤：トウヒチンキ、ローズ油、

着色剤：水溶性食用色素、レーキ色素。

【0032】上記したように、医薬品を徐放化製剤、腸溶性製剤または薬物放出制御製剤等のDDS製剤化することにより、薬物の有効血中濃度の持続化、バイオアベイラビリティの向上等の効果が期待できる。しかし、PAR-2を活性化させる成分は生体内で失活化または分解され、その結果、所望の効果が低下または消失する可能性がある。例えば、PAR-2を活性化させる成分がペプチドである場合、そのようなペプチドの多くは生体内においてアミノペプチダーゼにより分解されることが知られている (Godin, D. et al., Eur. J. Pharmacol., 253, 225-30, 1994)。従って、PAR-2を活性化させる成分を失活化または分解する物質を阻害する物質 (例えば、アミノペプチダーゼを阻害する物質) を本発明の唾液分泌促進組成物と併用することにより、成分の効果をさらに持続化させ得る。アミノペプチダーゼ阻害薬としては、アマスタチン、アフアメニンA、アフアメニンBおよびベスタチンなどが知られている。これらの化合物を製剤中に配合してもよく、または別々に投与してもよい。上記成分がペプチドでない場合、当業者は適切に、この成分を失活化または分解する物質を同定し、これを阻害する物質を選択し、配合あるいは併用することができる。

【0033】製剤中には、上記以外の添加物として通常の組成物に使用されている成分を用いることができ、これらの成分の添加量は、本発明の効果を妨げない範囲で

通常量とすることができる。

【0034】本発明の唾液分泌促進組成物は皮膚にも適用できる。皮膚適用製剤としては、特に限定されるものではなく、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、パスタ剤、プラスター剤、貼付剤、パッチ剤、パップ剤、テープ剤、TTS (Transdermal Therapeutic System) 製剤等が挙げられる。適用部位としては胸部、下腹部、背部、下腿部、頬、顎、下顎、腕部、首部等、特に制限されない。本明細書中に記載の経皮吸収製剤とは、広義にはこれら全てを指し、狭義にはプラスター剤、貼付剤、パッチ剤、パップ剤、テープ剤、TTS製剤等の支持体を有する製剤を指す。

【0035】特に支持体を有する経皮吸収製剤に用いられる粘着剤ポリマーとしては、アクリル酸系、ゴム系、シリコン系等があるが、生物学的に許容されるものであれば特に制限されない。アクリル酸系としては、(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主体とする(共)重合体が好適に使用できるが、(メタ)アクリル酸アルキルエステルおよび該(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合可能なモノマーの共重合体であってもよい。上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主体とする(共)重合体の構成成分中、(メタ)アクリル酸アルキルエステルの割合は20重量%以上が好ましい。

【0036】(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、アクリル酸メチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル等が挙げられ、これらは単独で使用しても、二種以上が併用してもよい。

【0037】上記の共重合可能なモノマーとしては官能性モノマーが好ましく、例えば、側鎖にエーテル結合を有するアルコキシ基を含むモノマー、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマー、スルホキシル基を有するモノマー、アルコキシ基を有するモノマー、窒素含有複素環を有するモノマー等が挙げられる。以下にそれらの具体例を示す。

【0038】側鎖にエーテル結合を有するアルコキシ基を含むモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシジエチルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシプロピレングリコールエステル等が挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル

酸ヒドロキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステル等のヒドロキシアルキル(メタ)アクリレートが挙げられる。

【0039】カルボキシル基を有するモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸等の α 、 β -不飽和カルボン酸、マレイン酸ブチル等のマレイン酸モノアルキルエステル、(無水)マレイン酸、イタコン酸、フマル酸、クロトン酸等が挙げられる。アミド基を有するモノマーとしては、(メタ)アクリルアミド、ジメチル(メタ)アクリルアミド、N-ブチルアクリルアミド、ジェチルアクリルアミド等のアルキル(メタ)アクリルアミド、ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミド等のN-アルコキシ(メチル)アクリルアミド等が挙げられる。

【0040】アミノ基を有するモノマーとしては、例えば、ジメチルアミノアクリレート等が挙げられる。スルホキシル基を有するモノマーとしては、例えば、スチレンスルホン酸、アクリルスルホン酸、スルホプロピル(メタ)アクリレート、(メタ)アクリロイルオキシナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸等が挙げられる。

【0041】アルコキシ基を有するモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシエチレングリコール、(メタ)アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル等が挙げられる。窒素含有複素環有するモノマーとしては、例えば、ビニルピロリドン、メチルビニルピロリドン、ビニルピペラジン、ビニルイミダゾール等が挙げられる。その他、上記にあげたモノマー以外に、塩化ビニル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、スチレン、 α -メチルスチレン、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエン等も使用可能である。

【0042】上記の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主体とする(共)重合体は、通常、重合開始剤の存在下で上記したようなモノマーを配合して溶液重合を行うことにより調製される。溶液重合を行う場合は、所定量の各種モノマーに酢酸エチルまたはその他の重合溶液を加え、攪拌装置および冷却装置を備えた反応容器中で、アゾビス系、過酸化合物系等の重合開始剤の存在下、窒素雰囲気中で50~90℃、5~100時間反応させればよい。重合用有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、エチルベンゼン、ブチルベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、酢酸エチル、酢酸ヒドロキシエチル、安息香酸メチル、アセトン、メチルセロソルブ、エチレングリコールモノエチルエーテル、メチルアルコール、プロピルアルコール等が挙げられる。アゾビス系重合開始剤としては、2, 2'-アゾビス-イソブチロニトリル、1, 1'-アゾビス(シクロヘキサン-1-カルボニトリル)、2, 2'-アゾビス(2, 4-

ジメチルバレリニトリル)等が挙げられ、過酸化合物系重合開始剤としては、過酸化ラウロイル、過酸化ベンゾイル等が挙げられる。

【0043】上記のゴム系粘着剤としては、例えば、天然ゴム、イソブレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリイソブレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体等が用いられる。上記のシリコン系粘着剤としては、例えば、ポリオルガノシロキサン等のシリコンゴムが用いられる。その他、粘着剤として、特開平9-208605号、特開平10-94595号、特開平10-94596号、特開平10-298068号等に記載されるような、経皮吸収剤の製造において一般的に用いられる粘着剤を使用できる。

【0044】上記したような粘着剤層は、シート状あるいはテープ状の支持体上に形成することができる。支持体は粘着剤層に含有される経皮吸収用薬物が支持体を通して背面から失われて含量低下を起こさないもの、すなわち、薬物が不透過である材質のものが好適に利用できる。支持体としては、ナイロン、ポリ塩化ビニル、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、酢酸セルロース、エチルセルロース、可塑化酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-アクリル酸エチル共重合体、ポリウレタン、ポリエステル-ポリエチレン-酢酸ビニル共重合体積層体、ポリエチレン-酢酸ビニル共重合体-レーヨン不織布積層体、ポリエステル不織布-ポリエステルフィルム積層体、ビニロン製不織布-ポリエステル製フィルム積層体(特開平10-310521号参照)、アルミニウムシート等のフィルムを使用することができ、これらの素材は単層で用いてもよく、または、2種以上の積層体として用いてもよい。支持体の厚みとしては2000 μ m以下が好ましく、2~300 μ mがより好ましい。

【0045】本発明の唾液分泌促進組成物は、粘着剤層中に分散させたポリマー微粒子中にも含有させることができる。ポリマー微粒子としては、例えば、架橋型ポリビニルピロリドン、架橋型セルロース、ポリスチレン、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体等が挙げられ、ポリマー微粒子の材質は薬物の種類等によって適宜選択される。ポリマーの微粒子の粒径は、200 μ m以下が好ましく、より好ましくは50 μ m以下である。また、ポリマー微粒子に含有された薬物は、溶解状態で存在させてもよく、非溶解状態で存在させてもよい。ポリマー微粒子に薬物を含有させる場合に用いる溶媒としては、薬物の種類やポリマー微粒子の種類によって適宜選択されるところではあるが、例えば、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

【0046】本発明の経皮吸収剤の調製において、粘

着剤層を形成するには通常の粘着テープの製造方法が適用でき、例えば、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法等が挙げられる。上記の溶剤塗工法では、粘着剤、薬物および必要に応じてその他の添加剤を適当な溶媒に溶解または分散させ、得られた溶解液または分散液を支持体表面に塗布し、乾燥させて溶媒を除去することにより、支持体の上に所定の厚みの粘着剤層が形成できる。また、上記の溶解液または分散液を剥離紙上に一旦塗工し、乾燥させた後、得られた粘着剤層を支持体表面に密着させてもよい。必要であれば

10 予め薬物を含有したポリマー微粒子を用いることにより、粘着剤層中に薬物を含有したポリマー微粒子が分散された経皮吸収製剤を得ることができる。溶媒としては、例えば、ベンジルアルコール、ブチルベンゾエート、ミリスチン酸イソプロピル、オクタノール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレングリコール等が挙げられる。

【0047】上記の溶解液または分散液を直接支持体表面に塗布せず、シリコン樹脂等をコーティングした剥離紙に塗布し、乾燥後に支持体と密着させてもよい。このような剥離紙は、使用時までテープ剤等の経皮吸収製剤の粘着剤層表面を保護するために用いることができる。剥離紙としては、例えば、ポリエチレンテレフタレートフィルムの表面をシリコン処理したものを

【0048】上記したような粘着剤層の厚さは、使用目的あるいは適用部位により異なるが、薄くなると経皮吸収製剤の単位面積当たりの薬物含有量が不足し、粘着力が低下する。また、厚くなると支持体付近の粘着剤層に含有される薬物が十分に拡散せず、薬物放出率が低下するおそれがある。具体的には、 $3\mu\text{m}$ ～ $1000\mu\text{m}$ の間に調製するのが好ましく、 $10\mu\text{m}$ ～ $500\mu\text{m}$ の間に調製するのがより好ましい。さらに、粘着剤層には架橋処理が施されていてもよい。

【0049】上記の粘着剤層には、必要に応じて、可塑剤、吸収促進剤または皮膚刺激低下剤、酸化防止剤等の添加剤を加えてもよい。添加剤の使用量は、その種類に応じて異なるが、粘着剤層総重量の1～50重量%が好ましく、1～10重量%とするのがより好ましい。使用量が1重量%未満では粘着力低減化作用が小さくなり、50重量%を超えると皮膚への粘着力が弱すぎたり、凝集力低下により糊のこり等が生じる恐れがある。

【0050】可塑剤は皮膚表面に対する接着力を調節でき、皮膚から剥離する際の刺激を低減させることができる。可塑剤としては、例えばジイソプロピルアジペート、フタル酸エステル、ジエチルセバケート、高級脂肪酸エステル類、特開平10-179711号に記載の軟化剤等を用いることができ、これらを2種以上混合して用いることもできる。

【0051】吸収促進剤は、粘着剤層中での薬物の溶解性や分散性を高める化合物、角質の保水能、角質軟化性、角質浸透性等を変化させる化合物およびキャリアーとして働くもの化合物等を用いることができる。溶解性や分散性を高める化合物としては、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のグリコール類、オリーブ油、ヒマシ油、スクアレン、ラノリン等の油脂類等が挙げられ、角質の保水能、角質軟化性、角質浸透性等を変化させる化合物としては、1-ドデシルアゾシクロヘプタン-2-オン (1-dodecylazocycloheptane-2-one)、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピル、中鎖脂肪酸モノグリセリド、モノテルペン類、1-メントール、d-リモネン尿素、アラントイン、サリチル酸、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。キャリアーとして働く化合物としては、例えば、エタノール、イソプロパノール、N-メチル-2-ピロリドン、プロピレングリコール等が挙げられる。また、毛孔開孔剤であるニコチン酸ベンジル、酸化防止剤であるジブチルヒドロキソトルエン等も使用できる。上記吸収促進剤を2種以上併用することにより、相加的あるいは相乗的に吸収促進効果が期待できる。

【0052】その他、炭化水素類、各種界面活性剤、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアシルアルコール等の脂肪族アルコール、ペンタデカン酸、パルミチン酸、ヘプタデカン酸、ステアリン酸、オレイン酸等の直鎖脂肪酸、オレイン酸メチル、オレイン酸エチル、オレイン酸プロピル、ステアリン酸メチル、ステアリン酸エチル、ステアリン酸プロピル、ステアリン酸ブチル、ステアリン酸ラウリル、ステアリン酸ミリスチル、ナノデカン酸メチル等の脂肪族エステル等が挙げられる。

【0053】架橋方法としては、紫外線、電子線、X線、 β 線、 γ 線照射などの放射線照射による物理的架橋や、ポリイソシアネート化合物、有機過酸化物、有機金属塩、金属アルコラート、金属キレート化合物、イソシアネート化合物、エポキシ化合物等の架橋剤を用いた化学的架橋処理が挙げられる。架橋剤の配合量は粘着剤層の0.001～10%、好ましくは0.05～1%である。

【0054】経皮吸収製剤中に含有される薬物量は、薬物種や貼付部位に応じて適宜設定されるところであるが、通常、粘着剤層中に1～60重量%、好ましくは2～40重量%程度の範囲で配合するとよい。含有量が1重量%未満であると治療や予防に有効な量の薬物放出が期待できない場合があり、60重量%を超えると薬物を

増量したほどの効果が期待できない場合があり経済的にも不利である。なお、本発明において、経皮吸収製剤中に含有される薬物は、本発明の目的を妨げない限り、粘着剤層中にその全てが溶解している必要はなく、粘着剤層中に対する溶解度以上の薬物を含有させ、未溶解状態で薬物が分散された状態であってもよい。

【0055】公知の経皮吸収製剤技術として特開平9-77658号、特開平9-12448号、特開平9-176000号、特開平9-301853号、特開平9-169635号、特開平10-130172号、特開平10-179711号、特開平10-298067号、特開平10-306023号、特開平11-92361号、特開平11-104229号、特開平11-292794号等に記載される技術を挙げることができ、本発明の涙液分泌促進組成物はこれら公知の経皮吸収製剤技術を利用してよい。

【0056】・眼局所投与用製剤

本発明の涙液分泌促進組成物を、洗眼剤、点眼剤、眼軟膏剤、眼用ゲル剤などの眼局所投与製剤として用いることができる。眼局所投与製剤の場合には、0.00001~50w/v%、好ましくは0.0001~5w/v%とすることができ、特に0.001~0.01w/v%とするのが好ましい。0.00001w/v%より少ないと満足する涙液分泌促進作用が認められない可能性があり、50w/v%を越えると製品そのものの安定性等の特性が損なわれる可能性がある。また、水性点眼剤の浸透圧は230~450mOsm、好ましくは260~320mOsmとなるよう調製するのが好ましい。pHは3.5~8.5、好ましくは5.0~8.0程度とするのがよい。

【0057】眼の表面における涙液量は通常7μL程度、また表面の涙液の交換により薬物は希釈流出し半減期は7分程度と言われている。結膜囊の薬液収納量は10~30μLであり、溶液状態で多量の薬物を貯留させることはできないため、水性点眼剤の場合、1日1回~数回の点眼を行うのが好ましい。

【0058】眼局所投与を行う場合の剤型として、液剤、軟膏剤、眼挿入剤、ゲル剤、乳剤、懸濁剤および固形状点眼剤等があり、適宜選択することができる。また、それら製剤についてさらに徐放化、安定化および易吸収化等の修飾を施すことができる。これらは例えば、除菌フィルターを通す濾過、加熱滅菌等によって無菌化される。また特に、眼軟膏剤等に含有される粒子の大きさは、75μm以下にするのが好ましい。

【0059】上記した剤型について、ドラッグデリバリーシステム(DDS)の技術を採用することができる。例えば、不溶性のエチレン酢酸ビニル共重合体を放出制御膜とし、膜の間にアルギン酸マトリックス中に本発明の涙液分泌促進組成物を含有させたDDS製剤を作製することも可能である。このようなDDS製剤は、瞼の内

側に連続して装着することができ、かつ薬物が一定速度で連続して放出できる。放出速度は0.1μg/h~10mg/hが好ましく、1μg/h~100μg/hがより好ましい。

【0060】また、眼局所投与製剤の場合には、薬物の接触時間および貯留時間に影響する因子が重要となる。この目的で粘稠化剤の添加、油性あるいは水性懸濁液、油性溶液などの剤形として放出の持続化を計ることができる。例えば、徐溶解性の高分子(ポビドンと水溶性高分子)等を添加した粘性点眼剤や眼軟膏剤とすることができる。さらに、軟膏剤およびリポソームに薬物を封入することにより持続性、吸収性等を著しく増加させることができる。

【0061】水性点眼剤に使用する緩衝液は特に好ましくはホウ酸緩衝液である。緩衝液としてホウ酸緩衝剤を使用する場合、他の緩衝剤、例えばリン酸緩衝剤を使用する場合に比べ、低刺激性の液剤を得ることができる。この際、ホウ酸の添加量は0.01~10w/v%、好ましくは0.1~4w/v%、さらに好ましくは0.5~2w/v%とするのがよい。

【0062】また、製剤中にはその剤形(液剤、軟膏剤、眼挿入剤、ゲル剤、乳剤、懸濁剤および固形状点眼剤等の公知の剤形)に応じて、溶剤、基剤、溶解補助剤、懸濁化剤、粘稠化剤、乳化剤、安定化剤、緩衝剤、等張化剤、無痛化剤、保存剤、矯味剤、芳香剤、着色剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤等の添加剤を加えて製造することができる。その他、pH調整剤、ゲル化剤、可溶化剤、界面活性剤、甘味剤、吸収促進剤、分散剤、保存剤、溶解剤等の各種添加剤も使用できる。

【0063】これらの添加剤についてそれぞれ具体例を挙げて例示するが、これらに特に限定されるものではない。

溶剤：蒸留水、生理食塩液、植物油、流動パラフィン、鉱物油、プロピレングリコール、p-オクチルドデカノール、エタノール、エチレングリコール、マクロゴール、グリセリン、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ヒマシ油、

等張剤：塩化ナトリウム、ホウ酸、クエン酸ナトリウム、塩化カリウム、ホウ砂、プロピレングリコール、グリセリン、グルコース、ソルビトール、マンニトール、トレハロース、

緩衝剤：ホウ酸、リン酸、酢酸、クエン酸、炭酸、酒石酸およびそれらの塩、ホウ砂、クエン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、

安定化剤：亜硫酸ナトリウム、プロピレングリコール、キレート剤：エデト酸およびその塩類、ニトリロ三酢酸およびその塩類、トリヒドロキシメチルアミノメタン、クエン酸、ヘキサメタリン酸ナトリウム、

粘稠化剤：グリセリン、カルボキシビニルポリマー、コンドロイチン硫酸、ポリビニルアルコール、ポリビニル

ピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの塩類、アルギン酸ナトリウム、マクロゴール4000、アラビアゴム、ゼラチン、

基剤：ワセリン、精製ラノリン、ゼレン50、プラスチック、マクロゴール、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、

ゲル化剤：カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、エチレン無水マレイン酸ポリマー、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ゲランゴム、

賦形剤：結晶セルロース、

結合剤：ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、

滑沢剤：ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油、タルク、

安定化剤：エデト酸塩類、クエン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸塩、

pH調整剤：塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、乳酸、コハク酸、アスコルビン酸、酢酸、

結合剤：ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、

懸濁化剤：メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、

殺菌薬：塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、

抗酸化剤：亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システイン、

着色剤：タール色素、リボフラビン、カンゾウエキス、酸化亜鉛、

濡れ増強剤：テルペノイド類（メントール、ボルネオール、カンフル、ゲラニオール、アネトール、リモネン、オイゲノール）。

【0064】上記の他に、本発明の涙液分泌促進組成物には本発明の目的を損なわない限り、例えば、抗生物質、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、血管収縮剤、局所麻酔薬、鎮痛剤、眼圧降下剤、免疫調節剤、ビタミン剤等の薬物を配合することができる。下記にそれらの例を示す。

【0065】抗生物質：アミノグリコシド系、キノロン系、ニューキノロン系、マクロライド系、セフェム系、サルファ剤：スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾール、スルフィソミジン、スルファジアジン、スルファジメトキシ、スルファメトキシピリダジン

抗ウイルス剤：ファムシクロビル、ペンシクロビル、アシクロビル、

非ステロイド系抗炎症剤：インドメタシン、ジクロフェナク、プラノプロフェン、チアプロフェン酸、トルフェナム酸、

ステロイド性抗炎症剤：プレドニゾン、

抗炎症剤：グリチルリチン酸ジカリウム、アラントイン、 ϵ -アミノカプロン酸、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、塩化リゾチーム、

10 抗アレルギー剤：ケトチフェン、オキサトミド、セチリジン、クロモグリク酸ナトリウム、

抗ヒスタミン薬：メキタジン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、

血管収縮剤：ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、エフェドリン類、エピネフリン等およびこれらの塩類、

局所麻酔薬：塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、

20 抗コリン薬：ベラドンナアルカロイド、臭化フルトロピウム、トロピカミド、

消炎酵素薬：塩化リゾチーム、セラペプターゼ、プロメライン、

縮瞳剤：塩酸ピロカルピン、

生薬抽出物：イカリソウ、カンゾウ、ゴオウ、ニンジン、ヨクイニン、トウキ、サイコ、ケイヒ、ゴミシ、シコン、

香料および清涼化剤：メントール類、カンフル類、ボルネオール類、ユーカリ類、ゲラニオール類、ウイキョウ類、ハッカ類、

30 抗コリンエステラーゼ薬：メチル硫酸ネオスチグミン。

【0066】また、眼局所投与用製剤には、ビタミン類として、公知のビタミン、例えばビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB₁、B₂、B₆、B₁₂等またはそれらの誘導体をそれぞれ単独で、または2種以上組み合わせ使用できる。ビタミンAの誘導体としてはレチノール、ビタミンCの誘導体としてはアスコルビン酸塩、ビタミンEの誘導体としてはトコフェロールコハク酸、ビタミンB₁の誘導体としてはビスイブチアミン、ビタミンB₂の誘導体としてはフラビンアデニンジヌクレオチド、ビタミンB₆の誘導体としてはピリドキシンおよびピリドキサールの塩、ビタミンB₁₂としてはヒドロキソコバラミン等を使用できる。また、ニコチン酸塩、パントテン酸塩、ビオチン等のその他のビタミンも使用できる。

【0067】点眼薬におけるビタミン類の好ましい配合量は、本発明の涙液分泌促進組成物全体に対し、ビタミンAおよびその誘導体は0.1~10w/v%、好ましくは0.25~5w/v%であり、ビタミンB₁およびその誘導体は0.01~0.5w/v%、好ましくは0.

0.3～0.3w/v%であり、ビタミンB₂およびその誘導体は0.005～0.3w/v%、好ましくは0.01～0.2w/v%であり、ビタミンB₆およびその誘導体は0.01～0.5w/v%、好ましくは0.03～0.3w/v%であり、ビタミンB₁₂およびその誘導体は0.000005～0.003w/v%、好ましくは0.00001～0.0015w/v%であり、ビタミンCおよびその誘導体は0.005～0.2w/v%、好ましくは0.01～0.1w/v%であり、ビタミンEおよびその誘導体は0.005～0.2w/v%、好ましくは0.01～0.1w/v%である。ニコチン酸アミドを用いる場合、その濃度は0.01～1w/v%とするのが好ましく、さらには0.05～0.5w/v%とするのが好ましい。

【0068】また、浸透圧調節剤、栄養源等としてのアミノ酸、浸透圧調節剤、粘稠化剤等としての水溶性高分子、浸透圧剤、涙液成分同化剤等としての中性塩類等を添加することができる。アミノ酸としては、例えば、 ϵ -アミノカプロン酸、グルタミン酸、リジン、ヒスチジン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン等が挙げられる。また、アミノ酸を本発明の水溶性点眼組成物に含有させるに当たっては、それら自体を添加してもよく、それらを塩の形で添加してもよい。そのような塩としては、例えばグルタミン酸ナトリウム、塩酸リジン、塩酸ヒスチジン等が挙げられる。アミノ酸を用いる場合、その濃度は0.01～1w/v%とするのが好ましく、さらには0.05～0.5w/v%とするのが好ましい。

【0069】水溶性高分子としては、例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース等が挙げられる。水溶性高分子の濃度は、0.1～5w/v%とするのが好ましく、さらには0.3～3w/v%とするのが好ましい。

【0070】中性塩としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、硝酸ナトリウム、硝酸カルシウム、硝酸マグネシウムが挙げられ、特に好ましくは塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウムである。中性塩の濃度は、浸透圧を考慮した上で決定するのが好ましい。

【0071】本発明の眼局所投与用製剤には、溶解補助剤を用いてもよく、例えば、シクロデキストリン、ポリビニルピロリドン、カフェイン、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、マンニトール、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、タウリン、非イオン界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノ高級脂肪酸エステル（ポリオキシポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンオキシステアリン酸トリグリセリドな

ど）、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリオキシエチレンモノステアリル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、デカグリセリルモノラウレート、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等が挙げられる。点眼剤等に使用される非イオン性界面活性剤は、粘膜や角膜に対する刺激性が比較的に弱いことが知られており汎用されている。非イオン性界面活性剤の濃度は0.01～10w/v%とするのが好ましく、さらには0.05～5w/v%とするのが好ましく、さらには0.1～2w/v%とするのがより好ましい。界面活性剤としては他に、陰イオン界面活性剤（アルキルサルフェート、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシンナトリウム）が存在するが、これらは溶解補助作用は強いが、粘膜等に対する刺激作用があるため、点眼薬として使用するのには好ましくない。

【0072】また、眼局所投与用製剤には、保存剤、防腐剤を配合することが好ましい。保存剤としては、例えば、フェノール、クレゾール、パラオキシ安息香酸エステル等のフェノール性物質、クロロブタノール、プロピレングリコール等のアルコール類、安息香酸、デヒドロ酢酸等の酸性物質またはその塩類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の四級アンモニウム塩、ポリエチレンオキシド含有高分子四級アンモニウム化合物、チメロサル等を用いることができる。防腐剤は0.0001w/v%～5w/v%の間で調製するのが好ましく、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の四級アンモニウム塩類、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等のパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、クロロブタノール、チオメルサル、チメロサル、メチルパラベン、プロピルパラベン、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸およびその塩類、デヒドロ酢酸ナトリウム等を用いることができる。

【0073】さらに、上記したように、PARを活性化するペプチドの多くは生体内において、アミノペプチダーゼにより分解されることが知られていることから、アミノペプチダーゼ阻害薬を併用することにより、効果の持続化が期待できる。アミノペプチダーゼインヒビターには、アマスタチン、アフアメニンA、アフアメニンBおよびベスタチン等が知られており、これら化合物を製剤中に配合あるいは併用してもよい。また、上記成分がペプチドでない場合にも、この成分の失活化または分解を阻害する物質を、配合あるいは併用し、成分の効果を持続させることができる。

【0074】マイボーム腺機能不全による脂質分泌異常に伴うドライアイには、本発明の涙液分泌促進組成物に加え、ひまし油または流動パラフィン等の油を微量添加

することができる。

【0075】製剤中には、上記以外の添加物として通常の組成物に使用されている成分を用いることができ、これらの成分の添加量は、本発明の効果を妨げない範囲で通常量とすることができる。不溶性の薬物等を本発明の涙液分泌促進組成物に含有させる場合には、安定な水性懸濁液剤を得るために、特開平11-29463号に記載されるような公知技術を使用してもよい。

【0076】・コンタクトレンズ用製剤

本発明の涙液分泌促進組成物は、コンタクトレンズ用点
10 眼液、コンタクトレンズ用洗浄液およびコンタクトレン
ズ用保存液さらにはコンタクトレンズ組成物にも応用で
きる。

【0077】本発明の組成物を、コンタクトレンズ用点
眼液、コンタクトレンズ用洗浄液およびコンタクトレン
ズ用保存液として用いる場合、界面活性剤を配合する
ことが好ましい。界面活性剤を配合することによって、リ
ン脂質類似重合体のコンタクトレンズへの吸着を防止す
る効果が期待できる。

【0078】界面活性剤の種類は、ポリオキシエチレン
20 ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリオキシ
エチレンポリオキシプロピレン置換エチレンジアミン、
ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ
油、ポリオキシエチレンステアレート等の非イオン界面
活性剤、アルキルポリアミノエチルグリシン等の両性界
面活性剤、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキル硫
酸塩等の陰イオン界面活性剤が挙げられるが、眼への安
全性から、非イオン界面活性剤が最も好ましい。また、
配合できる界面活性剤の量は0.001~5%が好まし
く、0.01~1%がより好ましい。

【0079】コンタクトレンズ用点眼剤、コンタクトレ
ンズ用洗浄液、コンタクトレンズ用保存液は、一般に用
いられている組成を有するものを用いることができ、ま
た、これらに用いる添加剤は、上記の眼局所投与用製剤
について記載した添加剤の中から適宜選択して用いるこ
とができる。コンタクトレンズ用点眼剤、コンタクトレ
ンズ用洗浄液、コンタクトレンズ用保存液は、上記の眼
局所投与用製剤と同様の製造法により製造できる。

【0080】また、本発明の涙液分泌促進組成物をコン
タクトレンズに保持および／または付着させた、薬剤徐
40 放性コンタクトレンズとすることもできる。コンタクト
レンズは公知の材料を用いて製造することができる。例
えば、特開平9-80358号記載の含水性軟質眼用レン
ズ用材料、特開平9-124715号記載の2-ヒドロキシ
エチルメタクリレート系重合体、特開平9-18
9887号記載の眼用レンズ材料、特開平11-197
234号記載の眼科用コーラゲンゲル成形物、特開平9
-101488号記載の脂質層で予め被覆されたヒドロ
ゲルレンズ等を用いることができる。その他、メタクリ
ル酸エステル系ポリマー、オリゴシロキサンアルキル

(メタ)アクリレート系モノマー-メタクリル酸エステ
ル系モノマー共重合体等の公知材料であってもよい。コ
ンタクトレンズは、これらの公知材料から製造される、
ハードもしくは硬質角膜型レンズ、および、ゲル、ヒド
ロゲルもしくはソフト型レンズなどの一般に用いられる
コンタクトレンズを用いることができる。

【0081】薬剤徐放性コンタクトレンズは、例えば、
本発明の涙液分泌促進組成物を特開平8-24325
号、特開平11-24010号および特開平10-33
9857号等に記載の公知の薬剤徐放性コンタクトレン
ズの製法に従って、コンタクトレンズに含有させるか、
または、付着させることにより製造することもできる。
具体的には、ポリビニルピロリドン、ヒアルロン酸ナト
リウムなどのポリマーとPAR-2を活性化させる成分
から、微粉末状またはゲル状の薬剤徐放剤を調製し、こ
れをコンタクトレンズの一部に付着させることにより、
薬剤徐放性コンタクトレンズを製造できる。また、コン
タクトレンズを、レンズ前面部を形成する部材とレンズ
後面部を形成する部材とで製造するなどして、薬剤貯蔵
部を有する形状とすることによって薬剤徐放性コンタ
クトレンズを製造できる。これら以外の公知の薬剤徐放性
コンタクトレンズの製造によっても、本発明のコンタ
クトレンズを製造できる。

【0082】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳し
く説明するが、本発明は、これらに限定されるものでは
ない。

【0083】実施例1

各種ペプチドの合成方法

30 本発明のPAR-2を活性化させる成分である各種ペプ
チドを、公知の方法(Carpino, L. A. et al., J. Org.
Chem., 37, 3404-3409, 1972)に準じて合成した。

【0084】Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH₂ (配列番号 1, SLP-NH₂)の合成方法

Fmoc-PAL-PEG-PS-resin(PEバイオシステムズ)を1.33g
(0.17meq/g)秤取し、これにジメチルホルムアミド10mL
を加えて2~3時間放置し、樹脂を膨張させた後、ペプ
チド合成用のカラムに充填した。上記方法に準じてペプ
チド合成用カラムを作製し、Fmoc-L-Leu-OH 283mg(WAK
40 0)、Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 519mg(PEバイオシステムズ)、
Fmoc-L-Gly-OH 238mg(BACHEM)、Fmoc-L-Ile-OH 283mg(W
AKO)、Fmoc-L-Leu-OH 283mg(WAKO)、Fmoc-L-Ser(tBu)-O
H 307mg(PEバイオシステムズ)を試験管に秤量し、これ
にHATU(0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3
-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)
(PEバイオシステムズ)を各380mg加えた。上記のアミノ
酸をC末端から順に並べ、ペプチド合成機PIONEER(PEバ
イオシステムズ)を用いて合成を行った。合成したペプ
チド樹脂をTFA-H₂O-フェノール-トリイソプロピルシ
50 ラン(8.8:0.5:0.5:0.2)の混合溶液で3時間処理した

後、樹脂を濾過し、濾液をエーテルで再結晶し、粗ペプチドを得た。次に、この粗ペプチドをHPLC(A: 0.02%TFA 含H₂O, B: 0.02%TFA 含50%CH₃CN)に供し精製した。得られたフラクションの凍結乾燥を行い、Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-NH₂ (配列番号1)を得た。

【0085】Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH (SLp-OH、配列番号2)の合成方法

Fmoc-L-Leu-PEG-PS-resin (PEバイオシステムズ)を1.00g (0.21meq/g) 秤取し、これにジメチルホルムアミド10mLを加えて2~3時間放置し、樹脂を膨張させた後、ペプチド合成用のカラムに充填した。Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 519mg (PEバイオシステムズ)、Fmoc-L-Gly-OH 238mg (BACHEM)、Fmoc-L-Ile-OH 283mg (和光純薬工業)、Fmoc-L-Leu-OH 283mg (和光純薬工業)、Fmoc-L-Ser(tBu)-OH 307mg (PEバイオシステムズ)を試験管に秤量し、これにHATU各380mg加えた。上記のアミノ酸をC末端から順に並べ、ペプチド合成機PIONEERを用いて合成を行った。合成したペプチド樹脂から上記方法により粗ペプチドを得、その後HPLCに供し精製した。得られた画分を凍結乾燥して、Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-OH (配列番号2)を得た。

【0086】trans-シンナモイル-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu-オルニチン-NH₂ (配列番号3)の合成方法

公知の方法 (Carpino, L. A. et al., J. Org. Chem., 37, 3404-3409, 1972) に準じて合成した。

【0087】Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-NH₂ (SFp-NH₂、配列番号4)の合成方法

Fmoc-PAL-PEG-PS-resin (PEバイオシステムズ)を1.33g (0.17meq/g) 秤取し、これにジメチルホルムアミド10mLを加えて2~3時間放置し、樹脂を膨張させた後、ペプチド合成用のカラムに充填した。Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 519mg (PEバイオシステムズ)、Fmoc-L-Leu-OH 283mg (和光純薬工業)、Fmoc-L-Leu-OH 283mg (和光純薬工業)、Fmoc-L-Phe-OH 305mg (和光純薬工業)、Fmoc-L-Ser(tBu)-OH 307mg (PEバイオシステムズ)を試験管に秤量し、これにHATU (PEバイオシステムズ)を各380mg加えた。上記のアミノ酸をC末端から順に並べ、ペプチド合成機PIONEER (PEバイオシステムズ)を用いて合成を行った。合成したペプチド樹脂をTFA-H₂O-フェノール-トリイソプロピルシラン (8.8:0.5:0.5:0.2)の混合溶液で3時間処理した後、樹脂を濾過し、濾液をエーテルで再結晶し、粗ペプチドを得た。次に、この粗ペプチドをHPLC (A: H₂O中0.02%TFA, B: 50%CH₃CN中0.02%TFA)に供し精製した。得られた画分を凍結乾燥して、Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-NH₂ (配列番号4)を得た。

【0088】Leu-Arg-Gly-Ile-Leu-Ser-NH₂ (配列番号5、LRp-NH₂)の合成方法

上記方法に準じてペプチド合成用カラムを作製し、Fmoc-L-Ser(tBu)-OH 307mg (PEバイオシステムズ)、Fmoc-L-Leu-OH 283mg (WAKO)、Fmoc-L-Ile-OH 283mg (WAKO)、Fmo

c-L-Gly-OH 238mg (BACHEM)、Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 519mg (PEバイオシステムズ)、Fmoc-L-Leu-OH 283mg (WAKO)を試験管に秤量し、これにHATU各380mg加えた。上記のアミノ酸をC末端から順に並べ、ペプチド合成機PIONEERを用いて合成を行った。合成したペプチド樹脂を上記した方法により粗ペプチドを得、その後HPLCに供し精製した。得られたフラクションの凍結乾燥を行い、Leu-Arg-Gly-Ile-Leu-Ser-NH₂ (配列番号5)を得た。

【0089】実施例2

使用動物

実験には6週齢のWistar系雄性ラットを使用した。各動物は室温23±2℃、湿度50±5%および12時間の明暗サイクル (明期: 0700から1900)の環境下で1週間の予備飼育の後、実験に供した。予備飼育期間および実験期間中は水および固型飼料を自由に摂取させた。また、実施例3~4に用いた例数は全て4であり、結果を平均値±標準誤差で示した。有意差検定はTukeyの多重比較検定で行った。

【0090】実施例3

インビボにおけるラット涙液分泌に対するPAR-2アゴニストペプチドの影響について検討した (図1)。ラット涙液量の測定は伊賀らの方法 (Iga, Y. et al., Jpn. J. Pharmacol., 78, 373-80, 1998) に準じて行った。即ち、ラットをペントバルビタール (50mg/kg腹腔内投与)で麻酔し、幅2mmに細切したヒト涙液分泌機能検査紙、シルナル試験紙 (昭和薬品工業株式会社)をラット下眼瞼に挿入した。一定時間経過後、試験紙を取り去り、試験紙のぬれている長さをノギスを用いて測定した。涙液量の測定は溶媒あるいはPAR関連ペプチドを静脈内投与後1、2、4、68および10分後に行った。ラットにPAR-2アゴニストペプチドであるSLp-NH₂の5μmol/kgを静脈内投与すると投与1分後をピークとする顕著な涙液分泌の亢進が観測された。PAR-2アゴニストペプチドの多くはアミノペプチダーゼによって分解されることが知られている (Codin, D. et al., Eur. J. Pharmacol., 253, 225-30, 1994)ことから、SLp-NH₂のラット涙液分泌亢進作用に対するアミノペプチダーゼ阻害剤であるアマスタチンの併用効果を検討した。アマスタチン (ペプチド研)は、SLp-NH₂投与の1分前に、2.5μmol/kgで静脈内投与した。その結果、SLp-NH₂の単独投与と同様に1分をピークとする顕著な涙液分泌の亢進が観測された。しかし、その作用はSLp-NH₂単独投与時に比べ持続的であり、投与8および10分後においてはSLp-NH₂の単独投与に比べ有意な涙液分泌の亢進が観測された。

【0091】実施例4

インビボにおけるPAR-2アゴニストペプチドによるラット涙液分泌亢進作用の用量依存性について検討した (図2)。涙液量の測定は、実施例3と同様に行った。SLp-NH₂は、1~5μmol/kgの用量において用量

27

依存的にラット涙液分泌を亢進させた。これに対してコントロールペプチドであるLRp-NH₂は5 μ mol/kgにおいてもラット涙液分泌には影響を与えず溶媒投与群の涙液分泌と同程度の涙液分泌量であった。

【0092】以下の実施例において、定法にしたがって製造した本発明の組成物の組成を示す。

【0093】実施例5

錠剤

【表1】

結晶セルロース	18mg	10
SLp-NH ₂	15mg	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	12mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10mg	
ステアリン酸マグネシウム	1mg	
乳糖	適量	
合計	100mg	

【0094】実施例6

錠剤

【表2】

アマスチン	20mg	30
結晶セルロース	18mg	
SLp-NH ₂	15mg	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	12mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10mg	
ステアリン酸マグネシウム	1mg	
乳糖	適量	
合計	100mg	

【0095】実施例7

カプセル剤

【表3】

SLp-NH ₂	15mg	40
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	15mg	
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	5mg	
ステアリン酸マグネシウム	2mg	
乳糖	63mg	
合計	100mg	

【0096】実施例8

カプセル剤

【表4】

SLp-NH ₂	15mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	15mg
アマスチン	5mg
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	5mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
乳糖	63mg
合計	100mg

【0097】実施例9

注射剤

【表5】

ブドウ糖	10mg
SLp-NH ₂	1mg
アマスチン	1mg
注射用精製水	適量

合計	200mL
----	-------

【0098】実施例10

点眼剤

(水性点眼剤)

【表6】

SLp-NH ₂	10mg
塩化ナトリウム	90mg
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

合計	100mL
----	-------

【0099】実施例11

点眼剤

(水性点眼剤)

【表7】

SLp-NH ₂	50mg
ホウ酸	1700mg
パラオキシ安息香酸メチル	28mg
パラオキシ安息香酸プロピル	12mg
エデト酸ナトリウム	5mg
ホウ砂	適量
滅菌精製水	適量

合計	100mL
----	-------

点眼剤

(水性点眼剤)

【表8】

SLp-NH ₂	1mg
ホウ酸	700mg
ホウ砂	適量
塩化ナトリウム	510mg
エデト酸ナトリウム	0.06mg
塩化ベンザルコニウム	0.005mg
滅菌精製水	適量

合計 100mL

【0101】実施例13

点眼剤

(水性点眼剤)

【表9】

SLp-NH ₂	200mg
アラントイン	100mg
マレイン酸クロルフェニラミン	30mg
ホウ酸	1700mg
クエン酸ナトリウム	220mg
グルコン酸クロルヘキシジン	5mg
ホウ砂または塩酸	適量
滅菌精製水	適量

合計 100mL

【0102】実施例14

点眼剤

(水性点眼剤)

【表10】

SLp-NH ₂	1000mg
塩酸ピリドキシン	100mg
アミノエチルスルホン酸	1000mg
マレイン酸クロルフェニラミン	50mg
ホウ酸	1000mg
クエン酸ナトリウム	220mg
グルコン酸クロルヘキシジン	2.5mg
水酸化ナトリウムまたは塩酸	適量
滅菌精製水	適量

合計 100mL

【0103】実施例15

点眼剤

(水性点眼剤)

【表11】

SLp-NH ₂	500mg
シアノコバラミン	20mg
Ｌ－アスパラギン酸カリウム	1000mg
濃グリセリン	1400mg
クエン酸ナトリウム	200mg
グルコン酸クロルヘキシジン	5mg
水酸化ナトリウムまたは塩酸	適量
滅菌精製水	適量

合計 100mL

【0104】実施例16

点眼剤

(水性点眼剤)

【表12】

SLp-NH ₂	2000mg
フラビンアデニンジヌクレオチド	50mg
シアノコバラミン	20mg
塩化ナトリウム	900mg
クエン酸ナトリウム	200mg
グルコン酸クロルヘキシジン	2.5mg
水酸化ナトリウムまたは塩酸	適量
滅菌精製水	適量

合計 100mL

【0105】実施例17

点眼剤

(水性点眼剤)

【表13】

SLp-NH ₂	250mg
酢酸ナトリウム	100mg
濃グリセリン	2600mg
パラオキシ安息香酸メチル	20mg
パラオキシ安息香酸プロピル	10mg
クロロブタノール	250mg
ポリビニルピロリドン	1000mg
滅菌精製水	適量

合計 100mL

【0106】実施例18

点眼剤

(水性点眼剤)

【表14】

50

SLp-NH ₂	25mg
濃グリセリン	2600mg
ポリソルベート80	100mg
塩化ベンザルコニウム	5mg
滅菌精製水	適量
合計	100mL

【0107】実施例19

点眼剤

(水性点眼剤)

【表15】

SLp-NH ₂	500mg
ホウ酸	800mg
ホウ砂	200mg
塩化ナトリウム	500mg
クロロブタノール	300mg
滅菌精製水	適量
合計	100mL

【0108】実施例20

点眼剤

(水性点眼剤)

【表16】

SLp-NH ₂	0.1mg
ラウリル硫酸ナトリウム	600mg
ポリオキシエチレン	
ラウリルエーテル (BL-25)	3000mg
ホウ酸	1700mg
塩化ベンザルコニウム	10mg
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量
合計	100mL

【0109】実施例21

点眼剤

(水性点眼剤)

【表17】

SLp-NH ₂	150mg
酢酸ナトリウム	50mg
塩化ベンザルコニウム	5mg
塩化ナトリウム	650mg
ヒト血清アルブミン	100mg
水酸化ナトリウム	適量
希塩酸	適量
滅菌精製水	適量

合計 100mL

【0110】実施例22

点眼剤

(水性点眼剤)

【表18】

SLp-NH ₂	700mg
ホウ酸	2000mg
α-シクロデキストリン	5000mg
ホウ砂	適量
塩化ベンザルコニウム	5mg
滅菌精製水	適量

合計 100mL

【0111】実施例23

点眼剤

(水性点眼剤)

【表19】

SLp-NH ₂	5000mg
ホウ酸	1600mg
ホウ砂	1000mg
ポリビニルピロリドンK30	2000mg
カフェイン	2000mg
ポリエチレングリコール (平均分子量4000)	

5000mg

パラオキシ安息香酸メチル 260mg

パラオキシ安息香酸プロピル 140mg

塩酸 適量

滅菌精製水 適量

合計 1000mL

【0112】実施例24

点眼剤

(水性点眼剤)

【表20】

SLp-NH ₂	25mg	33
ビタミンB ₂	50mg	
ビタミンB ₆	100mg	
ビタミンB ₁₂	0.5mg	
塩酸ナファゾリン	50mg	
臭化フルトロピウム	20mg	
滅菌精製水	適量	
合計	100mL	10
【0113】実施例25		
点眼剤		
(水性点眼剤)		
【表21】		
SLp-NH ₂	10mg	
ビタミンB ₂	50mg	
ビタミンB ₆	100mg	
ビタミンE	30mg	
塩酸オキシメタゾリン	25mg	20
プロピオン酸フルチカゾン	50mg	
塩化リゾチーム	250mg	
塩酸リドカイン	300mg	
1-メントール	10mg	
滅菌精製水	適量	
合計	100mL	30
【0114】実施例26		
点眼剤		
(水性点眼剤)		
【表22】		
SLp-NH ₂	1mg	
アラントイン	5mg	
メチル硫酸ネオスチグミン	5mg	
フラビンアデニンジヌクレオチド	10mg	
イブシロンアミノカブロン	100mg	
ホウ酸	2000mg	40
水酸化ナトリウム	適量	
滅菌精製水	適量	
合計	100mL	
【0115】実施例27		
点眼剤		
(水性懸濁点眼剤)		
【表23】		50

SLp-NH ₂	1000mg	34
酢酸ナトリウム	100mg	
塩化ナトリウム	900mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	200mg	
パラオキシ安息香酸メチル	20mg	
パラオキシ安息香酸プロピル	10mg	
0.1N塩酸	適量	
滅菌精製水	適量	
合計	100mL	
【0116】実施例28		
点眼剤		
(用時溶解型水性点眼剤)		
[凍結乾燥製剤]		
【表24】		
SLp-NH ₂	100mg	
ヒト血清アルブミン	1g	
滅菌精製水	適量	
合計	100mL	
【0117】[溶解液]		
【表25】		
酢酸ナトリウム	50mg	
塩化ベンザルコニウム	5mg	
塩化ナトリウム	650mg	
水酸化ナトリウム	適量	
希塩酸	適量	
滅菌精製水	適量	
合計	100mL	
【0118】実施例29		
点眼剤		
(油性点眼剤)		
【表26】		
SLp-NH ₂	1mg	
綿実油	適量	
合計	10mL	
【0119】実施例30		
点眼剤		
(コンタクトレンズ用点眼剤)		
【表27】		

(19)

特開2001-181208

SLp-NH ₂	35	10mg	
ボロクサマー407		100mg	
塩化ナトリウム		500mg	
ホウ酸		700mg	
ホウ砂		50mg	
ソルビン酸カリウム		200mg	
滅菌精製水		適量	
合計		100mL	10
【0120】実施例31			
点眼剤			
(コンタクトレンズ用点眼剤)			
【表28】			
SLp-NH ₂		500mg	
ポリソルベート80		100mg	
塩化ナトリウム		500mg	
塩化カリウム		150mg	
リン酸2水素ナトリウム		200mg	
ホウ砂		300mg	
滅菌精製水		適量	
合計		100mL	20
【0121】実施例32			
点眼剤			
(コンタクトレンズ用点眼剤)			
【表29】			
SLp-NH ₂		1mg	
ポリソルベート80		100mg	
塩化ナトリウム		500mg	
ホウ酸		750mg	
ホウ砂		50mg	
滅菌精製水		適量	
合計		100mL	30
【0122】実施例33			
点眼剤			
(コンタクトレンズ用点眼剤)			
【表30】			

SLp-NH ₂	36	100mg	
ボロクサマー407		100mg	
塩化ナトリウム		450mg	
塩化カリウム		100mg	
リン酸2水素ナトリウム		200mg	
ホウ砂		200mg	
アルキルポリアミノエチルグリシン		10mg	
滅菌精製水		適量	
合計		100mL	
【0123】実施例34			
眼軟膏剤			
【表31】			
SLp-NH ₂		1g	
グリセリン		2g	
プロピレングリコール		1g	
流動パラフィン		2g	
パラオキシ安息香酸エチル		0.01g	
パラオキシ安息香酸プロピル		0.01g	
プラスチックベース		適量	
合計		100g	
【0124】実施例35			
眼軟膏剤			
【表32】			
SLp-NH ₂		0.1g	
流動パラフィン		5g	
眼科用白色ワセリン		適量	
合計		100.0g	
【0125】実施例36			
眼軟膏剤			
【表33】			
SLp-NH ₂		5g	
流動パラフィン		10g	
白色ワセリン		80g	
精製ラノリン		5g	
合計		100.0g	
【0126】実施例37			
眼軟膏剤			
【表34】			

SLP-NH ₂	37	0.01 g
グリセリン		2 g
プロピレングリコール		1 g
流動パラフィン		2 g
パラオキシ安息香酸メチル		0.03 g
パラオキシ安息香酸プロピル		0.01 g
白色ワセリン		適量
合計		100 g

【0127】実施例38

眼内灌流・洗浄剤

【表35】

SLP-NH ₂	100 mg
塩化ナトリウム	500 mg
塩化カリウム	300 mg
塩化カルシウム (無水)	100 mg
硫酸マグネシウム (無水)	100 mg
酢酸ナトリウム (3水和物)	600 mg
クエン酸ナトリウム (無水)	900 mg
炭酸水素ナトリウム (無水)	200 mg
D-グルコース (無水)	150 mg
1 N塩酸	適量
滅菌精製水	適量
合計	100 mL

* 【0128】

【発明の効果】本発明の涙液分泌促進組成物は、優れた涙液分泌促進作用を有し、薬剤の副作用、疾患あるいは涙液分泌の機能低下等によるドライアイに対し、優れた治療薬となる。また、これによりドライアイに伴う眼乾燥、角膜充血、異物感、掻痒感等、視力障害、眼精疲労、不快感および灼熱感等を治療あるいは予防することもできる。また、本発明の涙液分泌促進組成物はコンタクトレンズ用点眼液、コンタクトレンズ用洗浄液およびコンタクトレンズ用保存液さらにはコンタクトレンズ組成物にも応用できる物である。

【0129】配列表フリーテキスト

SEQ ID NO:1

Designed peptide having PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is amidated.

SEQ ID NO:2

Designed peptide having PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is hydroxylated.

SEQ ID NO:3

20 Designed peptide having PAR-2 agonist activity. Xaa at 1 is trans-cinnamoyl-Leu. Xaa at 6 is Orn. The C-terminal amino acid residue is amidated.

SEQ ID NO:4

Designed peptide having PAR-1 and PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is amidated.

SEQ ID NO:5

Designed control peptide. The C-terminal amino acid residue is amidated.

30 【0130】

* 【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Fuso Pharmaceutical Industries Ltd.

<120> Composition for tear salivation

<130> 169165

<160> 5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> AMIDATION

<222> 6

<223> Designed peptide having PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is amidated.

<400> 1

Ser Leu Ile Gly Arg Leu

1

5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 6

<223> Designed peptide having PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is hydroxylated.

<400> 2

Ser Leu Ile Gly Arg Leu

1 5

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<221> MOD_RES

<222> 6

<221> AMIDATION

<222> 6

<223> Designed peptide having PAR-2 agonist activity. Xaa at 1 is trans-cinnamoyl-Leu. Xaa at 6 is Orn. The C-terminal amino acid residue is amidated.

<400> 3

Xaa Ile Gly Arg Leu Xaa

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> AMIDATION

<222> 5

<223> Designed peptide having PAR-1 and PAR-2 agonist activity. The C-terminal amino acid residue is amidated.

<400> 4

Ser Phe Leu Leu Arg

1 5

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> AMIDATION

<222> 6

<223> Designed control peptide. The C-terminal amino acid residue is amidated.

<400> 5

Leu-Arg-Gly-Ile-Leu-Ser

1

5

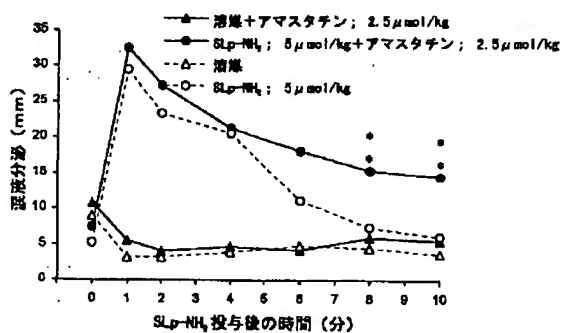
【図面の簡単な説明】

【図1】 インビボにおけるPAR-2アゴニストペプチドのラット涙液分泌に対する作用を示す図である。*
P<0.01 vs SLP-NH₂ (Tukeyテスト)。

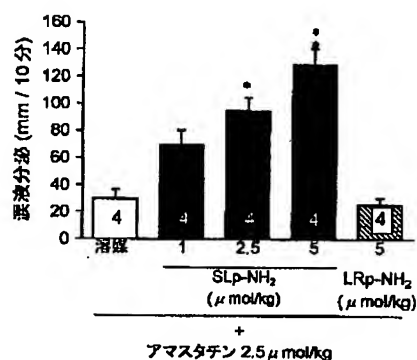
*

* 【図2】 インビボにおけるPAR-2アゴニストペプチドによるラット涙液分泌亢進作用の用量依存性を示す図である。* P<0.05、** P<0.01 vs 溶媒(Tukeyテスト)。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 45/06

38/48

A 6 1 P 27/02

45/06

43/00

1 2 1

A 6 1 P 27/02

C 0 7 K 7/06

Z N A

43/00

1 2 1

C 1 2 N 9/76

C 0 7 K 7/06

9/99

C 1 2 N 9/76

G 0 2 C 7/04

9/99

13/00

G 0 2 C 7/04

A 6 1 K 37/02

13/00

37/547

(72)発明者 西村 幸容

奈良県桜井市谷公園町488番地の2

(72)発明者 西川 裕之

奈良県香芝市五位堂26-8

F ターム(参考) 2H006 BB01 BB02 BB03 BB10 DA08
DA09
4B050 CC07 CC10 LL01
4C076 AA06 AA09 AA12 AA14 AA22
AA53 AA95 BB01 BB11 BB24
BB31 CC03 CC10 CC26 CC29
DD08 DD19 DD22 DD23 DD30
DD34 DD37 DD38 DD41 DD67
EE16 EE31 EE32 EE41 EE53
FF31 FF36 FF63 FF65
4C084 AA02 AA03 AA17 AA19 AA20
BA01 BA08 BA16 BA17 CA59
DC03 DC38 MA02 MA16 MA17
MA23 MA28 MA58 MA63 NA13
NA14 ZA331 ZA332 ZC021
ZC202 ZC421 ZC752
4H045 AA10 AA30 BA14 BA50 EA28
FA34 HA02

(11)Publication number : 2001-181208

(43)Date of publication of application : 03.07.2001

(51)Int.Cl. A61K 45/00

A61F 9/00

A61K 9/06

A61K 9/08

A61K 9/10

A61K 38/00

A61K 38/48

A61K 45/06

A61P 27/02

A61P 43/00

C07K 7/06

C12N 9/76

C12N 9/99

G02C 7/04

G02C 13/00

(21)Application number : 11-369996 (71)Applicant : FUSO PHARMACEUTICAL
INDUSTRIES LTD

(22)Date of filing : 27.12.1999 (72)Inventor : ARAKI HIROMASA
KAWABATA ATSUSHI
TANAKA SHUICHI
KAWAI KENZO
NISHIMURA KOUYO
NISHIKAWA HIROYUKI